

Универзитет “Св. Кирил и Методиј” – Медицински Факултет

Клиника за пулмологија и алергологија – Скопје

Магистерски труд на тема:

**РАЗЛИКИ НА ПЛЕВРАЛНИТЕ ИЗЛИВИ КАЈ БОЛНИ СО  
ПРИМАРЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ И ПРИМАРЕН МАЛИГЕН  
ТУМОР НА ПЛЕВРАТА**

-ретроспективна студија-

Автор: д-р Марија Караколевска – Илова

Ментор: проф. д-р. Бисерка Јовковска Каева

СКОПЈЕ 2013

## ВОВЕД

Плевралните изливи се честа патологија во клиничката практика опфаќајќи 3000 пациенти на 1 000 000 популација секоја година.<sup>(1)</sup> Широк спектар заболувања и состојби може да бидат причина за развој на плеврална ефузија така да поставувањето на дијагноза претставува посебен предизвик за секој лекар.

Малигните заболувања на плеврата, по парапневмоничните плеврални изливи, се втора водечка причина за ексудативен плеврален излив. Бидејќи добар дел од парапневмоничните плеврални изливи се мали и не се предмет на дијагностичка торакоцентеза, малигните заболувања сепак избиваат на прво место како причина за ексудативен плеврален излив.

Карцином на белиот дроб, на дојката и лимфом се причинители за 75% од метастатските плеврални изливи.<sup>(2)</sup> Оваријалниот карцином е на четврто место, потоа следат туморите на гастроинтестиналниот и генитоуринарниот тракт, саркомот и меланомот, кои учествуваат со многу помал процент како причина за малиген плеврален излив,<sup>(3)</sup> при тоа ниеден поединечен тумор не е причина за повеќе од 1% од малигните плеврални изливи. Истражувањето на Јоханстон на 584 патолошки примероци од 472 пациента со малигни плеврални ефузии покажа дека кај мажите половина од малигните плеврални изливи се како резултат на примарен белодробен карцином, 20% од леукемии или лимфоми, 7% од гастроинтестиналните карциноми и 11% од тумори од непознато потекло. Кај жените, 40% од малигните плеврални ефузии се од карцином на дојка, 20% од гинеколошки тумори и 15% од примарен белодробен карцином.<sup>(4)</sup>

Кај околу 6-15% од дијагностицираните малигни плеврални изливи примарниот тумор не се дијагностицира и покрај примената на најсовремени дијагностички постапки.<sup>(5)</sup>

Малигниот плеврален излив опфаќа 40% од хроничните плеврални изливи и е водечка причина за рекурентен плеврален излив,<sup>(6)</sup> така да по торакоцентеза има негово повторно појавување во 90% од случајите,<sup>(7)</sup> а при торакална дренажа во 80% од случајите.<sup>(7)</sup>

Многу серии на истражувања покажаа дека белодробниот карцином е на прво место како причина за малиген плеврален излив.<sup>(3)</sup> Малигниот плеврален излив по својата природа е ексудат, притоа малигниот процес е водечка причина за ексудативен плеврален излив.<sup>(8)</sup> Студиите покажуваат да 44-70% од ексудативните плеврални изливи се како резултат на малиген процес.<sup>(9,10)</sup>

Сите плеврални изливи при постојното малигно заболување не се резултат на интраторакалното ширење на малигниот процес, односно од директното влијание на самиот тумор, но сепак се поврзани со туморот. Најчести причини за овој тип на плеврални изливи т.н. парамалигни плеврални изливи се : парапневмоничен плеврален излив дистално од обструкцијата на бронх со тумор или плеврален излив во склоп на белодробна емболија која е многу честа кај овие болни. Радиотерапијата како третмански модалитет кај белодробниот карцином може да резултира со плеврален излив, а исто така и малнутрицијата и хипопротеинемијата во таква состојба може да бидат причина за плеврален излив.<sup>(15)</sup>

Постојат истражувања кои го сугерираат присуството на малиген плеврален излив во зависност од инвазијата на плеврата од малигниот процес и присуството на Васкуларниот ендотелен фактор на раст / Васкуларен фактор на пермеабилност од страна на карциномските клетки. <sup>(16)</sup>

Малигните плеврални ефузии се докажуваат по пат на цитологија (торакоцентеза) , односно хистолошки со биопсија на плеврата (торакоскопија). Процентот на случаи потврдени со цитологија е од 40-87% кај белодробен карцином,<sup>(17)</sup> односно 58% кај мезотелиом.

Инциденцата на позитивни резултати најмногу зависи од големината и хистолошкиот тип на туморот. Аденокарциномот поради неговата периферна локализација и ексфолијација на малигните клетки во плевралната течност има позитивна цитологија . Плевралната течност пак кај планоцелуларниот карцином најчесто има негативна цитологија поради лимфатичната блокада или бронхијалната обструкција кои се одговорни за настанувањето на плевралната ефузија. Цитолошката евалуација на плевралната течност кај неситноклеточен тип на белодробен карцином е позитивна во 66% од пациентите и се препорачува повторена торакоцентеза која дополнително ќе го заголеми резултатот за уште 30% пред да се изведе биопсија на плеврата. Плевралната биопсија има позитивни резултати кај болен со малиген плеврален излив со 39-75%. Плевралната биопсија има помала дијагностичка широчина во однос на цитологијата при докажување на малигното плеврално заболување, бидејќи кај околу 50% од болните со малиген плеврален излив косталниот дел на париеталната плевра не е зафатен со туморот.<sup>(18)</sup>

Од друга страна пак торакоскопијата ја потврдува малигната плеврална ефузија кај 90% од случаите суспектни за малигно плеврално заболување.

Плевралната течност кај неситноклеточен белодробен карцином може да покажува и бенигни карактеристики така да испитувањето на плевралната течност не мора да покаже присуство на малигни клетки, што не го исклучува нејзиниот малиген карактер. Неколку студии укажуваат на употребата на FDG PET во диференцирањето на малигни од бенигни плеврални ефузии кај

неситноклеточен белодробен карцином.<sup>(19)</sup> Од друга страна пак присуството на плеврално задебелување или нодуларност на компјутерска томографија е сугестивно за метастатска плеврална болест следена со плеврална ефузија. Меѓутоа доколку компјутерската томографија не покажува плеврално задебелување или нодуларност не го исклучува метастатското инволвирање на плеврата од примарниот белодробен карцином, што па од друга страна е значајно за можноста за оперативнo отстранување на туморот затоа што само врз основа на вакво испитување не може да се процени ресектибилноста на карциномот. Додиференцирање може да се постигне со магнетна резонанца која ја диференцира малигната од бенигната плеврална ефузија.<sup>(20)</sup> Одредени студии ја покажуваат важноста на интраоперативното цитолошко испитување на плевралната ефузија кај бронхогени карциноми кое што дефинитивно ќе го одреди стадиумот на примарниот карцином. Позитивна цитологија значи четврти стадиум на болеста со преживување од 6-8%, независно од ресектибилноста на туморот, додека негативниот наод укажува на нејзината реактивна природа. Кај ваквите пациенти оперативниот зафат ќе овозможи подолго преживување.<sup>(21)</sup>

Тргувајќи од поставката дека карциномот е генетска болест, генетските анализи на плевралната течност ги зголемуваат очекувањата за зголемување на сензитивноста во испитувањето на плевралната течност за разграничување на малигна од бенигна плеврална ефузија. Брок и соработ. покажаа дека ДНК метилинизација се појавува во 59% од малигните плеврални ефузии, а во 0% кај бенигните. Комбинација на двата теста : ДНК метилинизација и цитологија ја зголемува сензитивноста (88%) и негативната прогностичка вредност ( 78%) отколку кога се користат поединечно.

Презентацијата на малигниот плеврален излив кај примарен белодробен карцином може да биде различна во зависност од видот на туморот и од неговата локализација во белите дробови.

Белодробен карцином локализиран во долните белодробни лобуси е со поголем ризик за развој на плеврална ефузија што се објаснува со неговата поголема лимфна мрежа.

Малигната плеврална ефузија се појавува како иницијална презентација на малигното заболување, како компликација на малигното заболување или како прва манифестација на рецидив по соодветната онколошка терапија. <sup>(22)</sup>

Кога белодробниот карцином прв пат се дијагностицира, плеврален излив веќе имаат околу 15% од пациентите.<sup>(23,24)</sup> Во тек на болеста најмалку 50% од пациентите веќе имаат и придружен плеврален излив.<sup>(23,25)</sup>

Плеврален излив се појавува кај сите хистопатолошки типови на белодробни карциноми.

Една третина од пациентите со неситноклеточен карцином имаат инволвирање на плеврата при првата презентација, што индицира присутност на плеврални метастази и нересектибилност. (26)

Најчест тип на белодробен карцином што ја инволвира и плеврата е аденокарциномот поради неговата периферна локализација, директното ширење и склоноста да ја инвадира васкулатурата. (27)

Ситноклеточниот карцином метастазира почесто во висцералната или париеталната плевра отколку епидермоидниот неситноклеточен карцином, а ја зафаќа почесто париеталната плевра од аденокарциномот. Пациентите со ситноклеточен белодробен карцином имаат помала инциденца за плеврални ефузии ( 3-10%) и покрај инволвирањето на плеврата со малигниот процес. (28) Инциденцата на плевралните ефузии од пулмонално потекло е поголема доколку е инволвирана плеврата или лимфните јазли или пак и двете локализации.

Билатерален ексудативен плеврален излив со нормална срцева силуета најчесто има малигна етиологија. Плевралните изливи кај неситноклеточниот карцином се појавуваат најчесто на истата страна со примарниот тумор. (19)

Малигниот плеврален излив варира во големина од неколку милилитри до неколку литри, зафаќајќи го целиот хемиторакс и поместувајќи го медијастинумот на спротивната страна. Масивните плеврални ефузии се од малигно потекло со средно време на преживување од 5 месеци. (29)

Дијагноза на малигна плеврална ефузија значи лоша прогноза за пациентите со примарен белодробен карцином , бидејќи е знак за напредната болест. Мета анализа на 417 пациенти (Шон и соработ.) покажа дека средното време на преживување кај пациенти со малигна плеврална ефузија е 4 месеци. (11) 80% од пациентите имале преживување од само 1 месец, 54% имале 3 месеци, 31% имале 6 месеци и само 13% имале 1 година од дигајностицирањето на плевралната ефузија. Пациентите со белодробен карцином, гастроинтестинален и оваријален карцином имале средно преживување помало од 4 месеци, додека кај карцином на дојка и лимфоми средното преживување е повеќе од 4 месеци. (30)

Други студии покажуваат дека средното време на преживување кај малигните плеврални ефузии е 3-12 месеци при што најкратко време на преживување е регистрирано кај плеврални ефузии од примарен белодробен карцином. (31) Истражувањата покажаа дека третти Б стадиум со ефузија кај неситноклеточен белодробен карцином има исто време на преживување како и четвртти стадиум, за разлика од третти Б стадиум без плеврална ефузија. Од друга страна пак нема значајна разлика во времето на преживување помеѓу цитолошки негативна или позитивна плеврална ефузија. (32)

Третманот кај малигните плеврални ефузии се смета за палијативен без придобивка во продолжување на преживувањето очекувано од стадиумот на

белодробниот карцином. Сепак несоодветно третирање на плевралната ефузија го намалува очекуваното преживување компромитирајќи ја

Плевралните метастази од бронхогено потекло се појавуваат релативно рано во текот на болеста за разлика од другите примарни висцерални тумори со што дополнително го зголемуваат морбидитетот и е доволна причина да се утврди инциденцата на плевралните изливи асоцирани со примарен белодробен карцином како и нивната презентација кај различната локализација на примарниот тумор и неговиот хистопатолошки тип.

Малигните плеврални ефузии може да се користат како модел за проучување на хиерархиската прогресија на карциномот и/или интратуморската хетерогеност. Интратуморската хетерогеност можеби е во врска со резистентноста на белодробните карциноми кон терапијата. Испитувајќи култури на клетки од плевралната ефузија може да се испита и хетерогеноста на напреднатиот примарен карцином со што ќе се овозможи испитување на адекватна терапија. Со ова уште еднаш се потврдува важноста на појавата на малигни плеврални ефузии и нивната големина кај различните хистопатолошки типови на белодробни карциноми како можност за вакви испитувања.

Малигните плеврални ефузии се асоцирани и со примарните малигни заболувања на плеврата како што е малигниот плеврален мезотелиом.

Малигниот мезотелиом е редок тумор по потекло од мезотелните клетки на плеврата, перитонеумот и перикардот. Преваленцата на малигниот мезотелиом е околу 1% од сите малигни заболувања. Најчеста форма на малигниот мезотелиом е плевралниот малиген мезотелиом – 75%. Плевралниот малиген мезотелиом претставува агресивна и речиси секогаш фатална болест со инциденца од 0,9 случаи на 100 000 годишно.<sup>(37)</sup> Инциденцата во различни земји варира со 21-30 случаи годишно на 1 000 000 во Англија, Белгија и Холандија и 11-20 случаи на 1 000 000 во другите западно европски земји со тенденција за пораст и очекуван пик во 2020 година.<sup>(38)</sup> Односот мажи/жени е 4:1.<sup>(39)</sup>

Околу 70% од случаите на малиген плеврален мезотелиом се во тесна врска со документирана азбестна експозиција ( примарно професионална)<sup>(40)</sup>, додека кај 20% причината е од друга етиологија.<sup>(41)</sup> Во индустриски развиените западни земји во 85% се гледа оваа поврзаност со латентен период од првата експозиција до појава на малигниот процес од 3 до 5 декади.<sup>(42,43)</sup> Повеќе епидемиолошки студии го потврдуваат влијанието на долгогодишната експозиција на азбест во патогенезата на малигниот мезотелиом, со средно време на појавување од 48,7 години во зависност од типот и интензитетот на изложеност како и од другите ризик фактори.<sup>(44)</sup> Поврзаноста на азбестната експозиција и малигниот мезотелиом кај жените е помалку предвидлива, така

да 10-15% немаат азбестна поврзаност.<sup>(45)</sup> Канцерогениот потенцијал на азбестот е поврзан повеќе со должината на влакната отколку со неговиот хемиски состав.<sup>(46)</sup> Понатамошните истражувања се насочени кон пронаоѓањето на поврзаноста на семинан вирусот 40 и појава на малиген плеврален мезотелиом што може и ќе го измени пристапот на терапијата.<sup>(47)</sup>

Постојат повеќе студии кои ги испитуваат прогностичките фактори и развојот на болеста. Легранд и сор. го опишуваат прогностичкиот индекс кој ги вклучува хистопатолошкиот тип, интервалот до поставување на дијагноза, тромбоцити, хемоглобин и стадиумот на болеста,<sup>(48)</sup> при што прогностичкиот индекс, градната болка и губење на апетитот може да бидат независни прогностички фактори. Понатамошни истражувања се насочени кон серумскиот мезотелин - поврзан протеин и остеопонтин како можни прогностички маркери.<sup>(49)</sup>

Клиничката презентација зависи од стадиумот на болеста со присутна неплевритична градна болка и диспнеа како резултат на присутната плеврална ефузија.

Кај секој ексудативен плеврален излив диференцијално дијагностички во предвид доаѓа и малиген мезотелиом.

Третман на малигниот плеврален мезотелиом во рана фаза го продолжува преживувањето. Цитолошкото испитување на плевралната течност е првиот чекор во дијагнозата на малигниот мезотелиом кај пациентите со плеврална ефузија. Дијагнозата на малигниот плеврален мезотелиом преку цитолошко испитување на плевралната течност не е секогаш конклузивна за малиген плеврален мезотелиом. Сензитивноста за малигнитет се движи од 7%-77%, додека сензитивност за специфична дијагноза за малиген мезотелиом се движи од 4%-63%. Реншоу и сораб. во 1997 год. при цитолошко испитување на плевралната ефузија кај 29 пациенти покажало сензитивност за малиген плеврален мезотелиом, односно во само 32%, што од друга страна пак кај позитивните или сомнителните случаи доведува до дијагноза со средно време од 4 недели, а кај негативните со 12 недели.<sup>(50)</sup> Испитувањето на Ловренски и соработ. во 2012 год. покажало сензитивност од 29% (33 пациенти) на цитолошкото испитување на плевралната течност, со што се препорачува плеврална биопсија кај секој пациент со симптоми и суспектен ренгенски наод.<sup>(51)</sup>

Ренгенолошки плеврален излив се среќава кај 75-90%, кој во почетниот стадиум може да биде и незабележителен. Плевралната течност кај 50% од случаите е серозна, а во останатите е хеморагична или серохеморагична. Кај повеќето болни нивото на протеини е меѓу 4-5 г/дл, плевралната pH < 7,20, а нивото на гликоза е под 50мг/дл што е лош прогностички знак за болниот. Плевралната LDH е над 600IU/L и е често пати многу повисока споредбено со метастатските плеврални изливи.

Малигниот плеврален излив поради малиген плеврален мезотелиом е со застапеност со 15% во малигните плеврални изливи.<sup>(52)</sup> Плевралната ефузија кај малигниот мезотелиом може а и не мора да биде асоцирана со плеврално задебелување и обратно. Плевралното задебелување е со карактеристично ширење на медијастиналната површина на плеврата.

На КТ на белите дробови покрај силно задебелената и ирегуларна плевра , добро се воочува и големата фисура која е силно задебелена во комбинација со фиброза, тумор и плеврален излив.

Плевралниот излив кај малигниот мезотелиом е унилатерален со различна големина од поставувањето на дијагнозата до развојот на болеста, но најчесто е средно голем. Билатерален плеврален излив се среќава кај 10% од болните со мезотелиом.

Волуменот на плевралниот излив варира. Присуството на плеврален излив со задебелена плевра и намален волумен на страната на зафатениот хемиторакс е многу сугестивно на малиген мезотелиом. Но во помал број на случаи , медијастинумот знае да биде потиснат и контралатерално од големиот плеврален излив. Со прогресија на заболувањето, туморот го заробува белиот дроб и доведува до повлекување на медијастинумот на страната на изливот.

Малигниот мезотелиом е со висок mortalитет во светски размери. Во Англија пикот на смртност се очекува да е во 2015 – 2020 година со инциденца повеќе од 2000 случаи годишно. Во западна Европа се пресметува да 250 000 случаи ќе умрат од азбест поврзан мезотелиом во наредните 35 години со најголем ризик за мажи родени во период од 1945-1950 година.

Малигниот мезотелиом останува болест со лимитирани терапевтски можности и покрај напредокот во методите за рана дијагноза со средно време на преживување од 8 до 14 месеци.<sup>(53)</sup> Поголемиот дел од пациентите не се погодни за куративен пристап во третманот така да палијативниот третман претставува единствена опција

## **МОТИВ**

Белодробниот карцином сè уште е со висока инциденца и со висок mortalитет, а малигниот плеврален мезотелиом е со тенденција на пораст со очекуван пик во 2020 година. Белодробен карцином асоциран со плеврален излив е знак за напредната болест – четврт стадиум на болеста ( Седммо издание на ТНМ класификација на белодробните карциноми на Американскиот комитет за рак ).<sup>(54,55)</sup>



Присуството на малиген плеврален излив без разлика на големината е со лоша прогноза значително зголемувајќи го морбидитетот и доведувајќи до намалување на периодот на преживување што претставува поттик да се даде приказ за неговото појавување кај различните хистолошки типови на примарниот белодробен карцином и примарните тумори на плеврата.

## **ЦЕЛ**

Да се прикажат карактеристиките и разликите на малиген плеврален излив кај одделните хистопатолошки типови на примарен белодробен карцином и примарен плеврален малиген тумор и разликите на презентација на плевралниот излив меѓу примарниот белодробен карцином и примарен малиген тумор на плеврата.

## **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ**

Студијата претставува ретроспективна студија.

За целите на студијата се обработија податоци од 800 пациенти во период од три години од 2008 до 2010 година.

Податоците се од пациенти кои се јавија за дополнителен онколошки третман, по дијагностициран примарен белодробен карцином и примарен малиген тумор на плеврата, на Клиниката за онкологија и радиотерапија при Универзитетската Клиника – Скопје.

Податоците за пациентите се добиени од досиеата на пациентите на Институтот за онкологија и радиотерапија, Оддел за белодробни малигни заболувања.

### **Инклузиони критериуми:**

Во студијата се вклучија сите пациенти на возраст од 35 до 75 години што се јавиле на Клиниката за онкологија и радиотерапија - Скопје на одделот за белодробни малигни заболувања во период од 2008 - 2010 година.

Пациентите за кои се обработени податоци се од територијата на РМакедонија со докажан примарен белодробен карцином или малиген мезотелиом на плеврата.

Кај сите пациенти рутински е земена анамнеза и извршен физикален преглед од страна на онколог при првиот преглед и се заведени во досието на пациентот. Физикалните знаци и симптомите поврзани со малигниот процес на белите дробови, губење во телесна тежина за време на прв преглед и општата состојба на пациентот вреднувана по скалата на “ Источната Кооперативна Онколошка Група “ од 0 до 5 <sup>(56)</sup> се регистрирани во нивните досиеа од страна на специјалист онколог.

Пациентите беа со веќе докажан белодробен карцином со некоја од следниве дијагностички методи: РТГ на бели дробови, КТ на граден кош, ендобронхијална лезија видена на бронхоскопија или позитивна цитологија на бронхијален брашинг ( се смета класификациона група 5).

Пациентите беа со потврден хистопатолошки тип на примарен белодробен карцином со испитување на примерок земен по пат на ендоскопска биопсија или примерок од оперативен материјал, соодветно прочитан од патолог.

Во студијата се вклучија сите пациенти со белодробен карцином од сите хистопатолошки типови класифицирани според препораките на Светската здравствена организација: <sup>(57)</sup>

1. Неситноклеточен белодробен карцином: несквамозен тип (аденокарцином , крупноклеточен и други типови) и Сквамозен тип – епидермоиден ;
2. Ситноклеточен белодробен карцином.

Во студијата се вклучија и сите пациенти со присуство на малиген плеврален излив асоциран со примарниот белодробен карцином без разлика на времето на појавување на плевралниот излив ( иницијално; во тек или по хемотерапија – во тек на било која линија на хемотерапија и по било која линија на хемотерапија; во тек или по радиотерапија – радиотерапија во рамките на примарниот онколошки третман и во тек на палијативен третман; по остварен хируршки третман на примарниот белодробен карцином или во ремисија на болеста односно по завршен соодветен онколошки третман).

Пациентите со присутен плеврален излив иницијално или во тек на болеста се дијагностицирани со некоја од следниве дијагностички постапки: РТГ на граден кош, ЕХО на граден кош или КТ на градниот кош.

Присуството на малиген плеврален излив асоциран со примарниот тумор на белите дробови беше потврден со цитолошко испитување на плевралната течност или пак со хистолошко докажување на примерок добиен по пат на плеврална биопсија и прегледан од патолог.

Големината на плевралната ефузија беше одредена на РТГ на граден кош и тоа како: масивна ефузија: зафаќа 3/4 од хемиторакс; голема ефузија: зафаќа 1/2 до 1/4 од хемиторакс; средно голема: зафаќа 1/4 до 1/2 од хемиторакс и мала плеврална ефузија: зафаќа помалку од 1/4 од хемиторакс.

Во студијата се вклучија и пациентите со докажан малиген мезотелиом на плеврата од сите хистопатолошки типови. Малигниот мезотелиом на плеврата беше докажан со некоја од следниве дијагностички методи: со РТГ и КТ на белите дробови, цитолошки, плеврална биопсија или со торакоскопија. Во студијата се вклучија и пациенти со плеврален излив асоциран со малиген мезотелиом на плеврата.

### **Ексклузиони критериуми:**

Во студијата не се вклучија пациентите со следниве карактеристики:

- Пациенти со плеврален излив од друго потекло освен од примарниот белодробен карцином;
- Пациенти со плеврален излив кај метастатски карцином на белите дробови;
- Пациенти со плеврален излив кај друг тип на малиген процес различен од класификацијата на Светската здравствена организација и
- Пациенти со солитарни фиброзни тумори на плеврата.

Податоците за секој пациент беа обработени до неговиот последен преглед на Институтот за онкологија и радиотерапија – Скопје регистрирани во неговото досие.

Податоците од пациентите за целите на студијата беа обработени по следните параметри:

1. Плеврални ефузии асоцирани со белодробен карцином од вкупниот број на случаи со белодробен карцином;
2. Развој на плеврална ефузија кај поедини хистопатолошки типови на белодробен карцином (тенденција на секој хистолошки тип да развие

плеврална ефузија и број на плеврални ефузии кај секој хистолошки тип на карцином);

3. Развој на плеврална ефузија кај поедини хистопатолошки типови на белодробни карциноми во однос на нивната локализација во белите дробови;
4. Време на појавување на плевралната ефузија: иницијално - на почеток на болеста, во тек или по хемотерапијата, во тек или по зрачниот третман, по хируршки третман или во време на ремисија на болеста;
5. Големина на плевралната ефузија: масивна, голема, средна и мала (генерално и кај секој хистолошки тип на белодробен карцином);
6. Перзистирање на плевралната ефузија во тек на болеста ( генерално, кај секој хистолошки тип и во однос на големината на плевралната ефузија);
7. Прогрес на различните видови на плеврални ефузии во тек на болеста;
8. Повлекување на различните видови на плеврални ефузии во тек на болеста;
9. Средно време на прогрес на плевралната ефузија;
10. Средно време на повлекување на плевралната ефузија.
11. Споредба на плевралните ефузии помеѓу двете белодробни крила по сите параметри;
12. Плевралните ефузии кај малиген плеврален мезотелиом се обработени по истите параметри како за примарниот белодробен карцином.

Податоците се обработија со помош на статистичката програма СПСС. За интервал на конфиденција (CI) беше земено  $p < 0,05$ . Статистичката сигнификантност меѓу нумеричките серии беше тестирана со помош на Studentov-ов t-тест. Разликата меѓу аритметичките средини на големи независни примероци беше обработена со Studentov-ов t-тест. Резултатите се прикажаа табеларно, графички и описно.

## РЕЗУЛТАТИ:

Обработката на податоците од досиеата за 800 пациенти од Клиниката за онкологија и радиотерапија – Скопје, оддел за белодробни карциноми по инклузионите критериуми за целите на студијата ги даде следниве резултати.

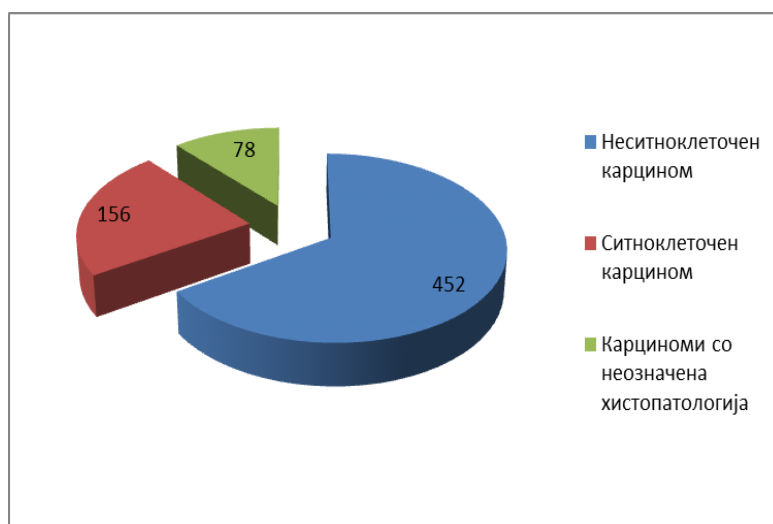
Од обработените досиеа за 800 пациенти, 100 пациенти беа исклучени од студијата поради не исполнување на инклузионите критериуми.

Примарниот белодробен карцином се подели во однос на хистопатолошките типови и нивната локализација во белите дробови на: вкупен број на карциноми во десно и лево белодробно крило – 669 (98,7%) пациенти, карциноми на карина – 3 (0,4%) пациенти, примарен белодробен карцином со локализација во двете белодробни крила ( билатерален ) – 5 (0,7%) пациенти и 9 (1,3%) пациенти со панкоаст тумор без утврдена хистопатологија.

Малигниот мезотелиом се појави кај 13 (1,9%) пациенти , а само во еден случај (0,1%) имаше примарен аденокарцином на плеврата.

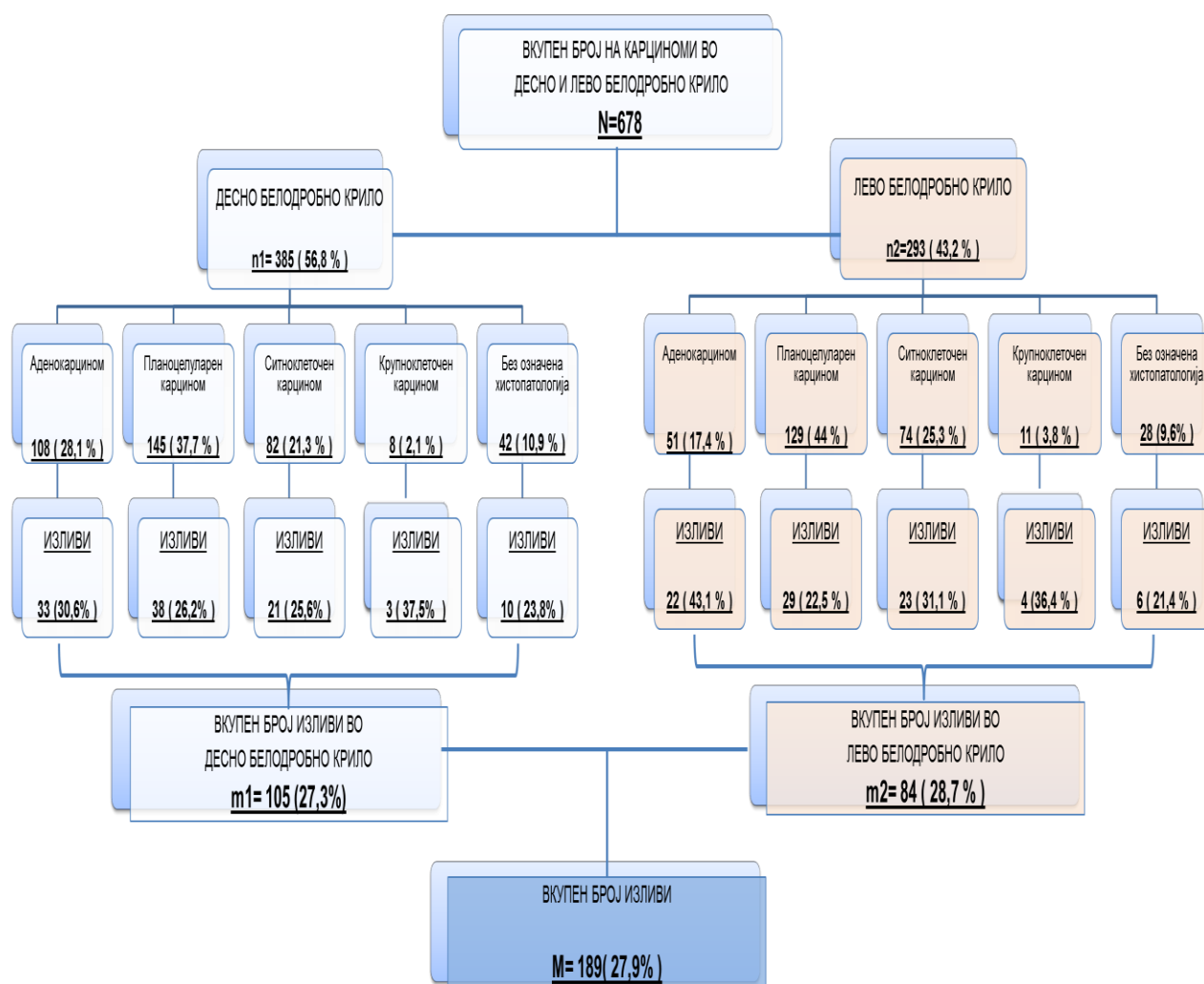
Во десното белодробно крило примарен белодробен карцином се појави кај 380 ( 56,8%) пациенти од вкупниот број што е за 13,6% повеќе од левото белодробно крило со 289 ( 43,2% ) пациенти што е статистички сигнификантно ( $p=0,00$ ).

Неситноклеточниот тип на карцином се појави со (452) 65,9% , а ситноклеточниот со (156) 22,7% , додека (78) 11,4% од карциномите беа со неозначена хистопатологија.(график бр.1)



**График бр.1: Застапеност на поделните хистопатолошки типови на белодробен карцином**

**Табела број 1. Присуство на пооделни хистопатолошки типови на белодробен карцином во лево и десно белодробно крило и појава на малиген плеврален излив кај пооделни хистопатолошки типови на примарен белодробен карцином**



Планоцелуларниот тип на карцином беше најчест хистолошки тип кај пациентите за кои се обработија податоците со примарен белодробен карцином ( 686/274; 39,9%) што е за 16,7% повеќе од аденокарциномот (686/159; 23,2%) што е статистички сигнификантна разлика ( $p=0,00$ ). Крупноклеточниот карцином беше најредок хистопатолошки тип (19; 2,8%). (табела бр1)

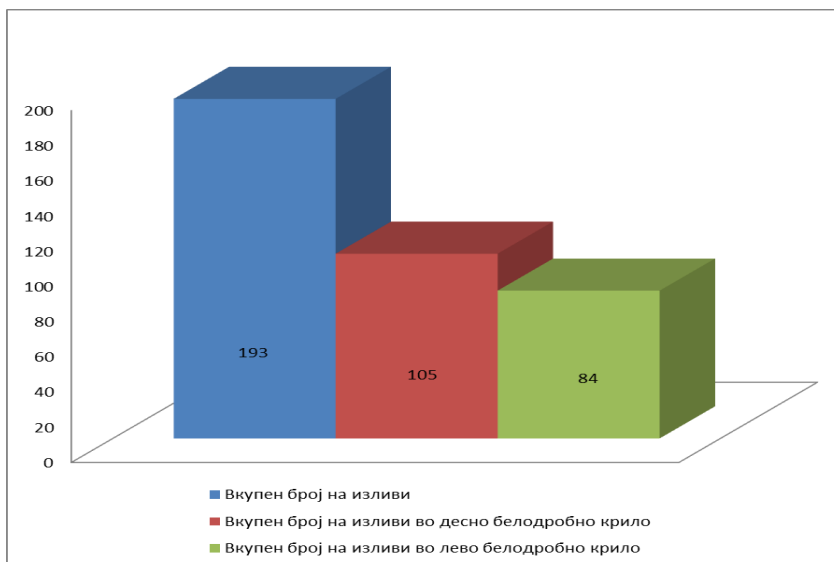
Најчест хистопатолошки тип на карцином во десно белодробно крило беше планоцелуларниот карцином (37,7%) , со 21,1% од вкупниот број на карциноми во белите дробови, и е за 2,3% повеќе од појавувањето на планоцелуларниот карцином во лево белодробно крило (44%) каде беше со 18,8% од вкупниот број на карциноми, при што разликата не е статистички сигнификантна ( $p=0,280$ ). Од друга страна пак планоцелуларниот карцином (145) во десно белодробно крило се појави за 9,6% повеќе од аденокарциномот (108) ( $p=0,005$ ), а во левото белодробно крило за 26,6% повеќе од аденокарциномот, при што разликата е статистички сигнификантна ( $p=0,00$ ). (табела бр.1)

Аденокарциномот во десно белодробно крило беше втор по честота ( 28,1%) , 15,9% од вкупниот број на белодробни карциноми (686), и е за 8,4% почест отколку во левото белодробно крило (51;17,4%) каде е со 7,5% од вкупниот број на белодробни карциноми. (табела бр.1)

Ситноклеточниот тип на белодробен карцином во десното белодробно крило се појави со (82)12% од вкупниот број на белодробни карциноми, при што неговото појавување за 1,2% повеќе отколку во левото белодробно крило (74) не е статистички значајно ( $p=0,496$ ). За разлика од десното белодробно крило во левото ситноклеточниот карцином се појави за 7,9% повеќе од аденокарциномот (51) ( $p=0,020$ ). (табела бр.1)

Крупноклеточниот карцином беше најредок карцином и во двете белодробни крила опфаќајќи само (8) 1,2% од сите карциноми во десно белодробно крило и е за 0,4% помалку од левото белодробно крило (11), при што разликата не е статистички сигнификантна ( $p=0,190$ ). (табела бр.1)

Истражувањето покажа дека малиген плеврален излив асоциран со примарен белодробен карцином во лево и десно белодробно крило се појави кај 193 пациенти (193/686; 28,1%) .



**График бр.2. Развој на плеврален излив во двете белодробни крила**

Во десното белодробно крило малигниот плеврален излив се појави со 54,4% од вкупниот број на плеврални изливи, а во левото со 43,5% , при што разликата од 10,9% е статистички сигнификантна ( $\chi^2$ -тест=4,57,  $p=0,033$ ). (график бр.2)

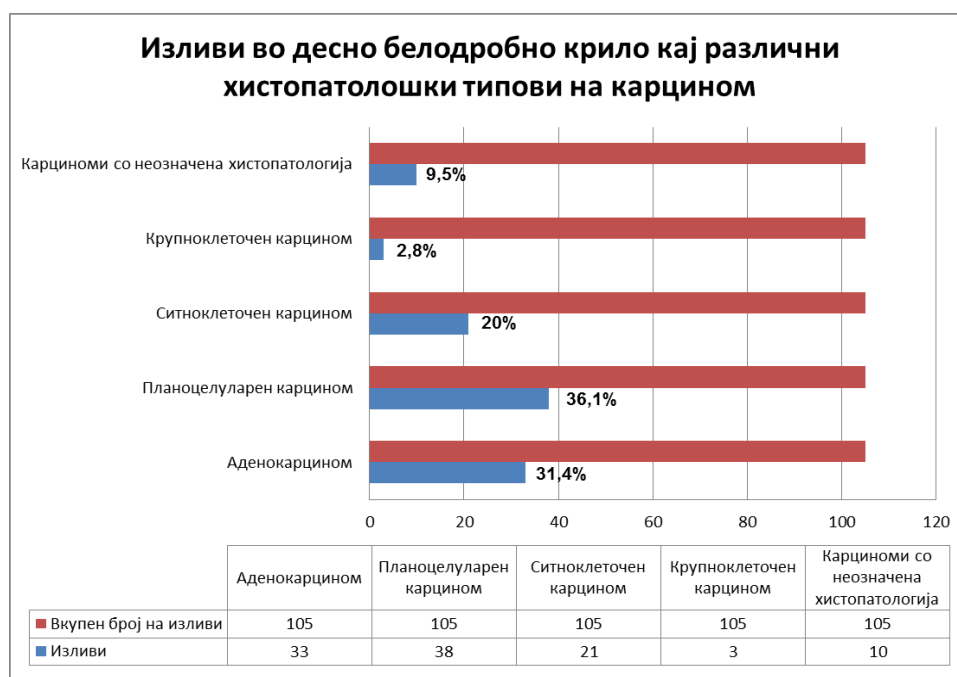
Билатерален плеврален излив се презентираше во само 2,1% (4/193) од испитаниците со плеврален излив. Карактеристиките на билатералните плеврални изливи во тек на болеста не се обработија затоа што за нив немаше соодветни информации од досиеата на пациентите. Податоците се обработија за истостраните изливи со примарниот тумор во десно и лево белодробно крило.





**График бр.3. Развој на плеврален излив кај секој хистолошки тип на белодробен карцином во десно белодробно крило**

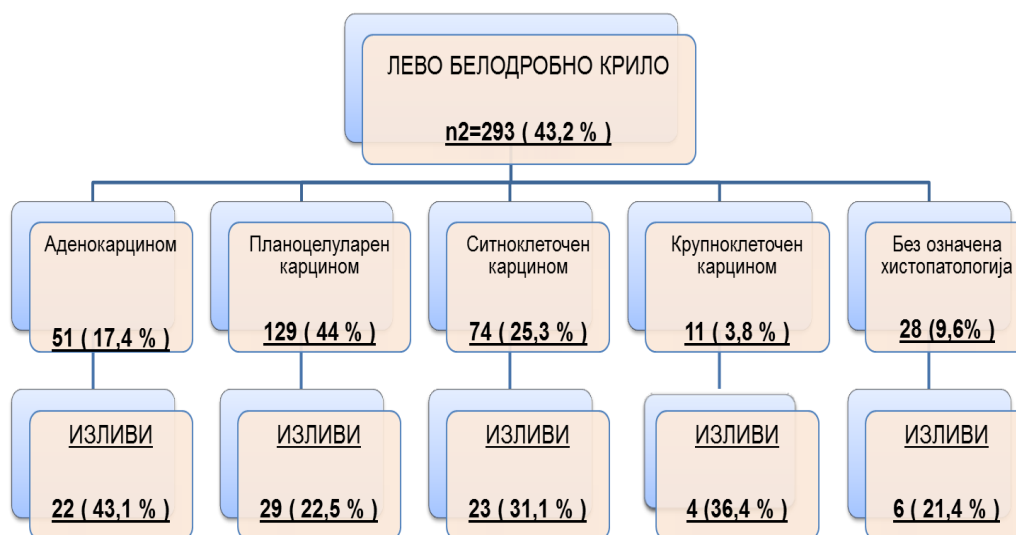
Обработката на податоците во десното белодробно крило не покажа статистичка значајност во тенденцијата на одделен хистопатолошки тип за развој на плеврален излив, односно изливите кај аденокарцином може да се појават во ист број како и кај планоцелуларен ( $\chi^2$ -тест=0,580,  $p=0,446$ ), односно крупноклеточниот карцином може да развие плеврален излив исто како и аденокарциномот ( $\chi^2$ -тест= 0,168;  $p=0,682$ ). (график бр.3)



**График бр. 4. Излив во десно белодробно крило од различни хистопатолошки типови на карцином**

Развојот на малиген плеврален излив во десно белодробно крило од планоцелуларен карцином за 4,7% повеќе од аденокарцином е без статистичка значајност ( $\chi^2$ -тест=0,580,  $n=1$ ,  $p=0,446$ ). Развојот на малиген плеврален излив од планоцелуларен карцином за 16,1% повеќе од ситноклеточен и за 33,3% повеќе од кај крупноклеточен карцином исто така е без статистичка сигнификантност ( $p=0,992$ ;  $p=0,483$ ). (график бр.4)

Од вкупниот број на изливи во двете белодробни крила малигните плеврални изливи од планоцелуларен карцином од десното белодробно крило беа застапени со 20,1%, од аденокарцином со 17,5% од сите плеврални изливи, од ситноклеточен карцином со 11,1% од вкупниот број на изливи и од крупноклеточен карцином со 5,3% од вкупниот број на изливи, при што разликата помеѓу бројот на плеврални изливи од аденокарцином и планоцелуларен карцином не е статистички сигнификантна ( $\chi^2$ -тест=0,434;  $p=0,510$ ), односно тие може да развијат плеврални изливи во ист број.



**График бр. 5. Развој на плеврален излив кај секој хистолошки тип на белодробен карцином во лево белодробно крило**

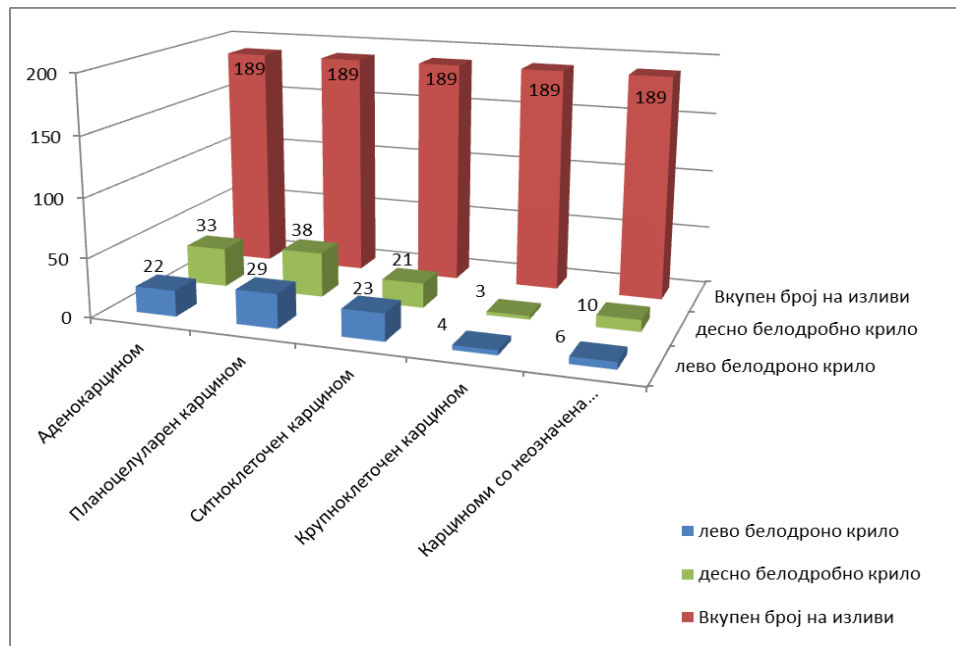
Во левото белодробно крило високо статистички значајно се покажа тенденцијата на аденокарциномот да развие плеврален излив за 20,6% повеќе отколку планоцелуларниот карцином ( $\chi^2$ -тест=8,73;  $p=0,003$ ), додека обработката на податоците покажа дека ситноклеточниот карцином и крупноклеточниот карцином беа со иста веројатност за развој на плеврален излив со планоцелуларниот карцином ( $\chi^2$ -тест=1,83;  $p=0,177$ ) ( $\chi^2$ -тест=1,08;  $p=0,298$ ). (график бр.5)



**График бр.6: Излив во лево белодробно крило кај различни хистопатолошки типови на карцином**

Обработката на податоците за лево белодробно крило не покажа статистичка значајност во разликата на бројот на плеврални изливи помеѓу аденокарцином, планоцелуларен и ситноклеточен ( $\chi^2$ -тест=1,65;  $p=0,493$ ). Најмалку беа застапени плевралните изливи од крупноклеточен карцином (4/84; 4,8%).(график бр6)

Од вкупниот број на изливи во двете белодробни крила малигните плеврални изливи од планоцелуларен карцином во левото белодробно крило беа застапени со 15,3%, од ситноклеточен карцином со 12,2% од вкупниот број на изливи, од аденокарцином со 11,6% од сите плеврални изливи и од крупноклеточен карцином со 2,1% од вкупниот број на изливи.

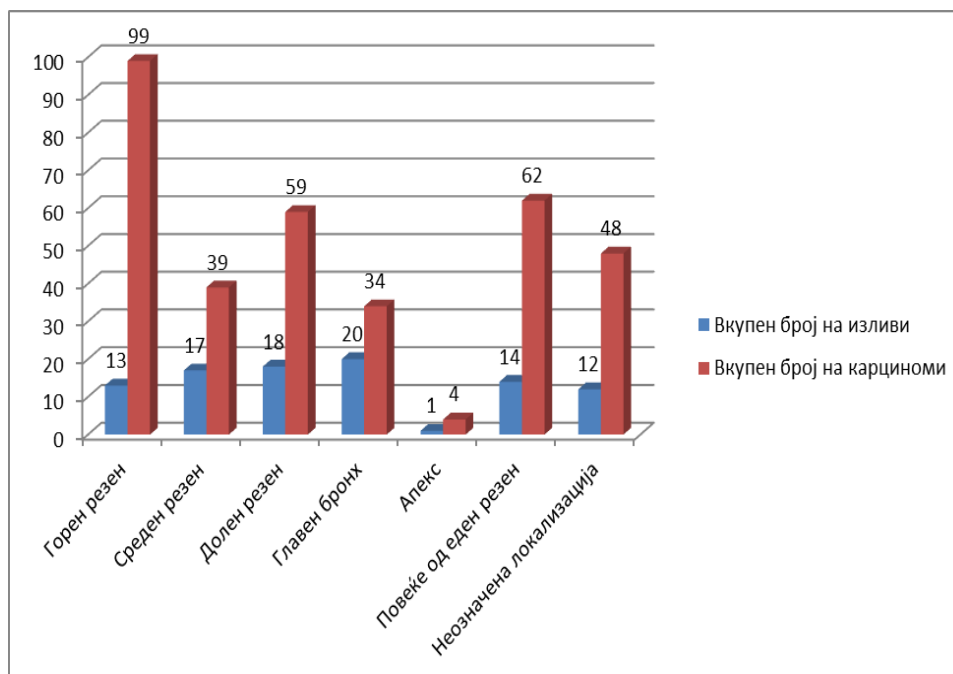


**График бр.7. Плеврални изливи од различни хистолошки типови во лево и десно белодробно крило**

Малигниот плеврален излив кај аденокарцином се појави за 12,5% ( $p=0,120$ ) и кај ситноклеточен карцином за 5,5% ( $p=0,448$ ) повеќе при нивна локализација во лево белодробно крило во однос на локализација во десно, додека малиген плеврален излив кај планоцелуларен карцином се појави за 3,7% ( $p=0,474$ ) повеќе и кај крупноклеточен за 1,1% повеќе при негова локализација во десно белодробно крило во однос на лево белодробно крило ( $p=0,960$ ), меѓутоа разликите во бројот на плеврални изливи од поделните хистолошки типови помеѓу двете белодробни крила не се статистички значајни. (график бр.7)

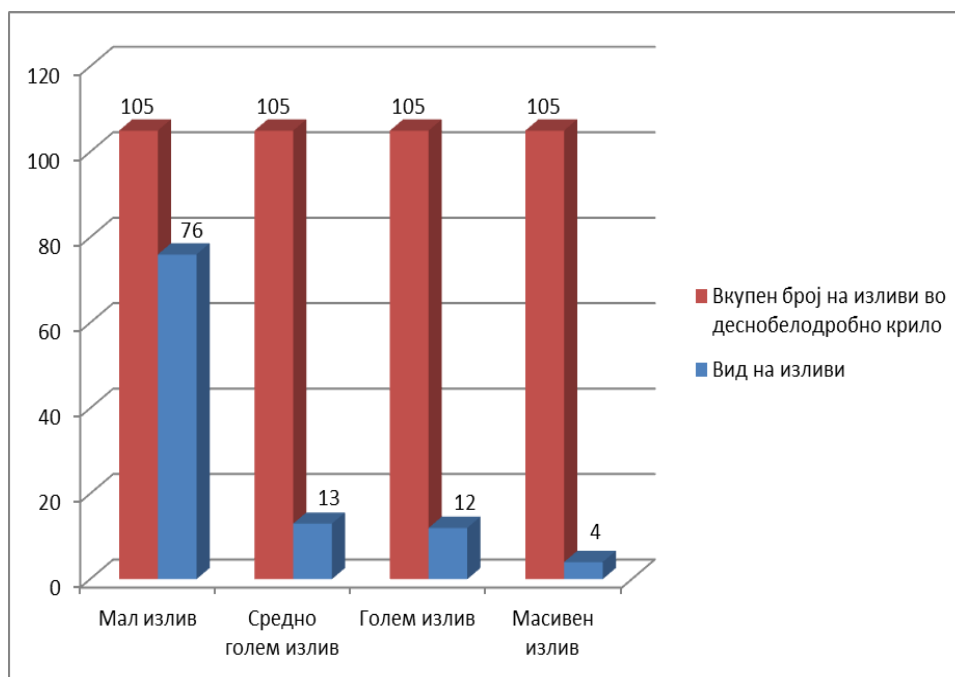
При обработката на податоците имаше и пациенти кај кои не беше означена хистопатологијата на примарниот тумор (70/686; 9,8%) и кај нив малигна плеврална ефузија се разви во 16 (11,8%) случаи.

А) Обработката на податоците за развој на малиген плеврален излив кај различните хистолошки типови и нивна локализација во десен бел дроб ги даде следниве резултати



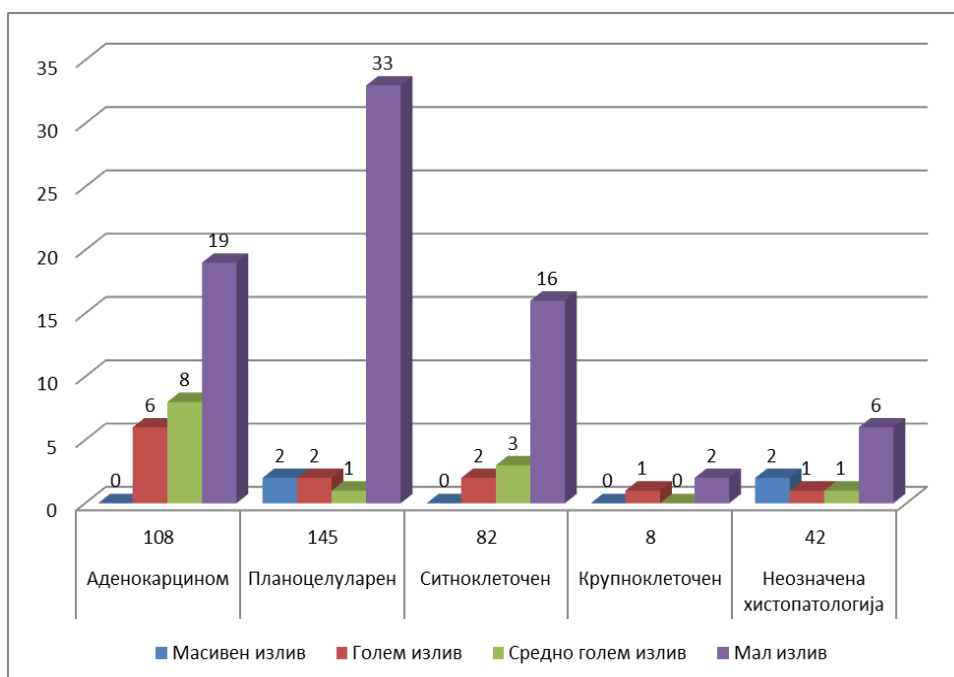
**График бр.8 : Локализација на пооделните хистолошки типови на карцином во десно белодробно крило и појавата на малиген плеврален излив**

Малиген плеврален излив во десно белодробно крило најмногу се разви кај карцином во главен бронх (21/35; 19%,) што е за 1,9% повеќе од долен резен (19/61) ( $p=0,007$ ), за 5,7% повеќе при локализација на карциномот во повеќе резени ( $p=0,00$ ) и за 6,6% повеќе од карцином во горен резен ( $p=0,00$ ), додека разликата во бројот на изливи кај карцином во горен за 2,8% повеќе од среден резен не е статистички сигнификантна ( $p=0,194$ ). ( график бр. 8)



**График бр.9: Големина на малиген плеврален излив во десно белодробно крило**

Во однос на големината на плевралниот излив најзастапен беше мал излив со (76) 72,4% , додека разликата во бројот на голем (12) и средно голем излив (13) не е статистички сигнификантна ( $p=0,839$ ). Најмалку се разви масивен плеврален излив (4; 1%,  $p=0,00$ ). ( график бр.9)



**График бр.10. Големина на плеврален излив кај различни хистопатолошки типови во десно белодробно крило**

Малиот плеврален излив се појави за 18,4% повеќе кај планоцеуларен (33) карцином од аденокарцином (19) ( $p=0,005$ ), додека разликата во бројот на мали изливи со ситноклеточен карцином не е статистички значајна ( $p=0,296$ ). (график бр.10)

Средно голем излив се разви за 53,8% повеќе кај аденокарцином од планоцелуларен ( $p=0,006$ ) и за 38,4% повеќе од ситноклеточен ( $p=0,376$ ). Кај крупноклеточен карцином не се разви средно голем излив ( $p=0,528$ ) што не е статистички сигнификатно во однос на бројот на другите изливи. (график бр. 10)

Половина од големите изливи во десно белодробно крило беа од аденокарцином , што во однос на бројот на големите изливи од другите хистолошки типови е без статистичка значајност ( $p=0,072$ ). ( график бр.10)

Масивниот плеврален излив се појави само кај планоцелуларниот карцином ( $p=0,155$ ) што не е статистички сигнификантно во однос на другите хистолошки типови, односно кај секој хистолошки тип има веројатност за развој на масивен плеврален излив ( график бр.10)

Б) Обработката на податоците за развој на малиген плеврален излив кај различните хистолошки типови и нивна локализација во лев бел дроб ги даде следниве резултати

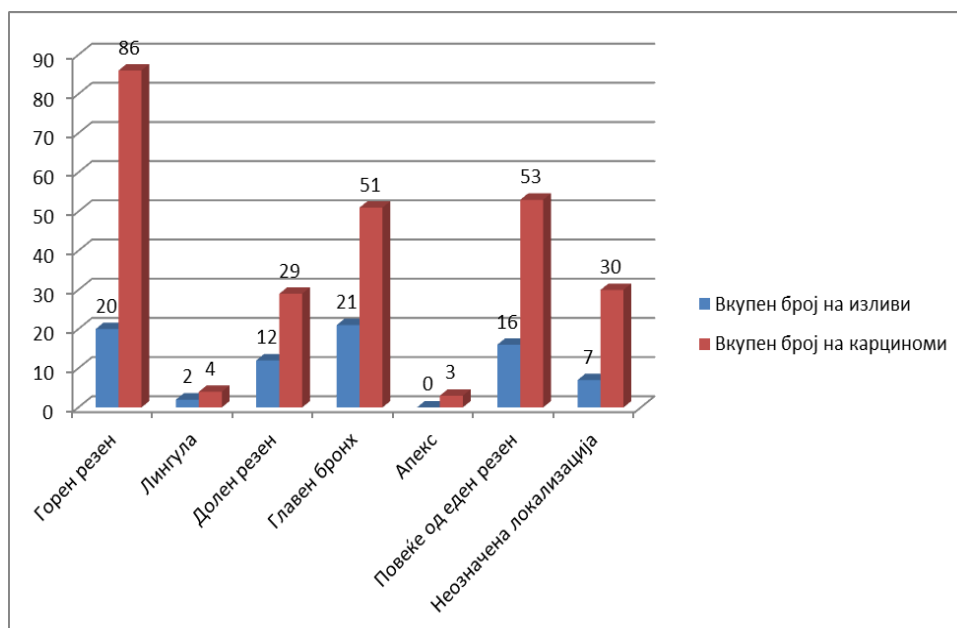


График бр.11 : Локализација на поделните хистолошки типови на карцином во лево белодробно крило и појавата на малиген плеврален излив

Малиген плеврален излив во лево белодробно крило најмногу се разви кај локализација на карциномот во главен бронх (25%,) што е за 1,2% повеќе од горен резен, за 6% повеќе при локализација на карциномот во повеќе резени и за 10,7% повеќе од карцином во долен резен, но разликата не е статистички сигнификантна ( $p=0,186$ ;  $p=0,242$ ;  $p=0,986$ ). (график бр.11)

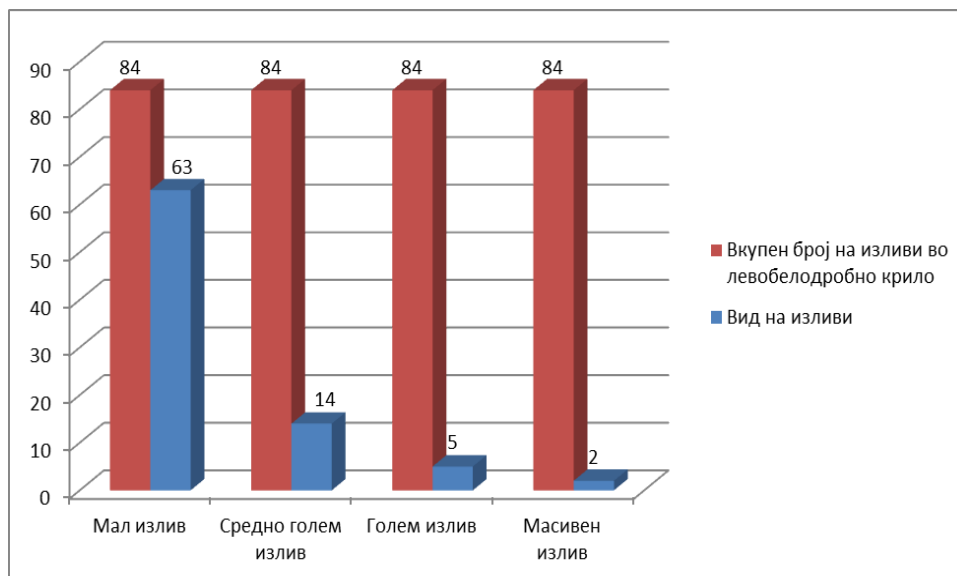
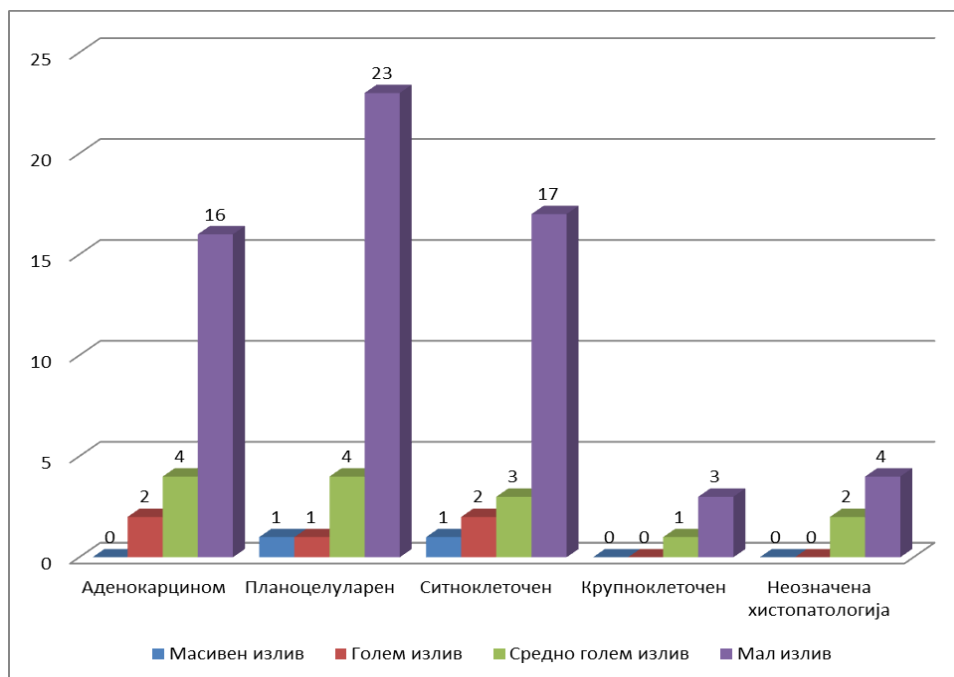


График бр.12 : Големина на малиген плеврален излив во лево белодробно крило



Различната застапеност на изливи со различна големина во левото белодробно крило е статистички сигнификантна ( $p=0,00$ ), при што најзастапен е мал излив со 75% ( $p=0,00$ ). Статистичка сигнификантност ( $\chi^2$ -тест=4.81; $p=0,028$ ) покажа појавата на средно голем излив за 10,7% повеќе од голем излив. Најмалку се разви масивен плеврален излив (2,4%,  $p=0,00$ ). (график бр.12)



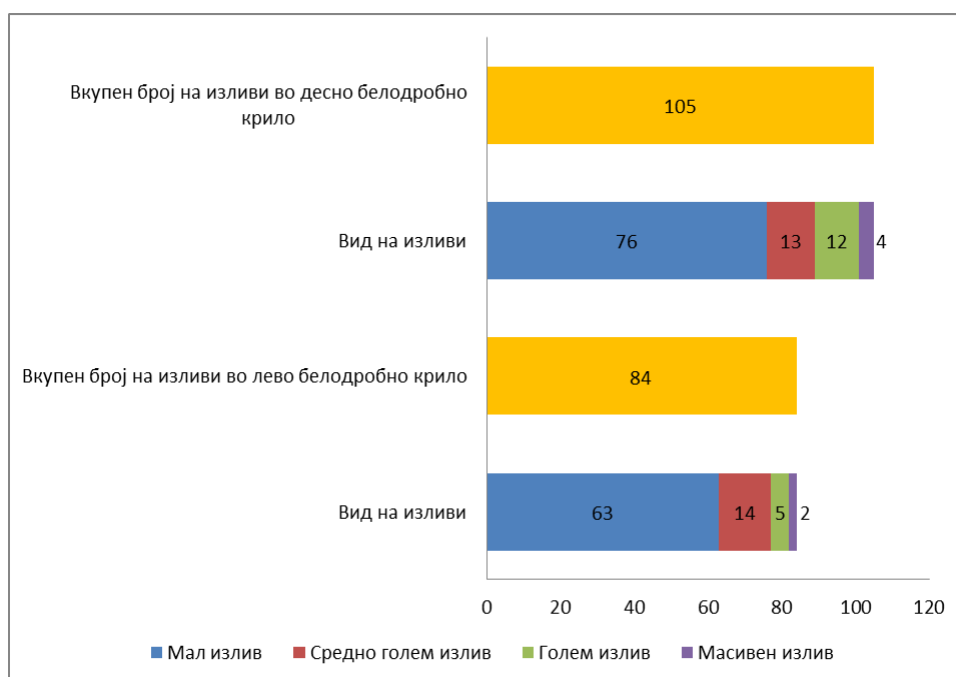
**График бр.13. Големина на плеврален излив кај различни хистопатолошки типови во лево белодробно крило**

Обработката на податоците за левото белодробно крило не покажа статистичка значајна разлика во бројот на малите плеврални изливи од различните хистолошки типови, односно дека мал излив од планоцелуларен карцином е за 37,6% повеќе од појавата на мал излив од аденокарцином од вкупниот број на мали изливи во лево белодробно крило ( $p=0,583$ ) или пак дека е за 36% повеќе од мал излив од ситноклеточен ( $p=0,646$ ) и за 58,2% повеќе од мали изливи од крупноклеточен карцином ( $p=0,843$ ). (график бр.13)

Резултатите не покажаа статистичка сигнификантност помеѓу бројот на средно голем излив од различните хистолошки типови (4 – од адено и планоцелуларен, 3 од ситноклеточен и 1 од крупноклеточен) во вкупниот број (14) на средно големи изливи во лево белодробно крило ( $p=0,903$ ), како и во бројот на голем излив од различни хистолошки типови ( $p=0,893$ ). (график бр.13)

Масивниот плеврален излив во лево белодробно крило се појави во 50% (1) од планоцелуларен карцином и во 50% од ситноклеточен карцином (1), меѓутоа е без статистичка сигнификантност ( $p=0,867$ ). (график бр.13)

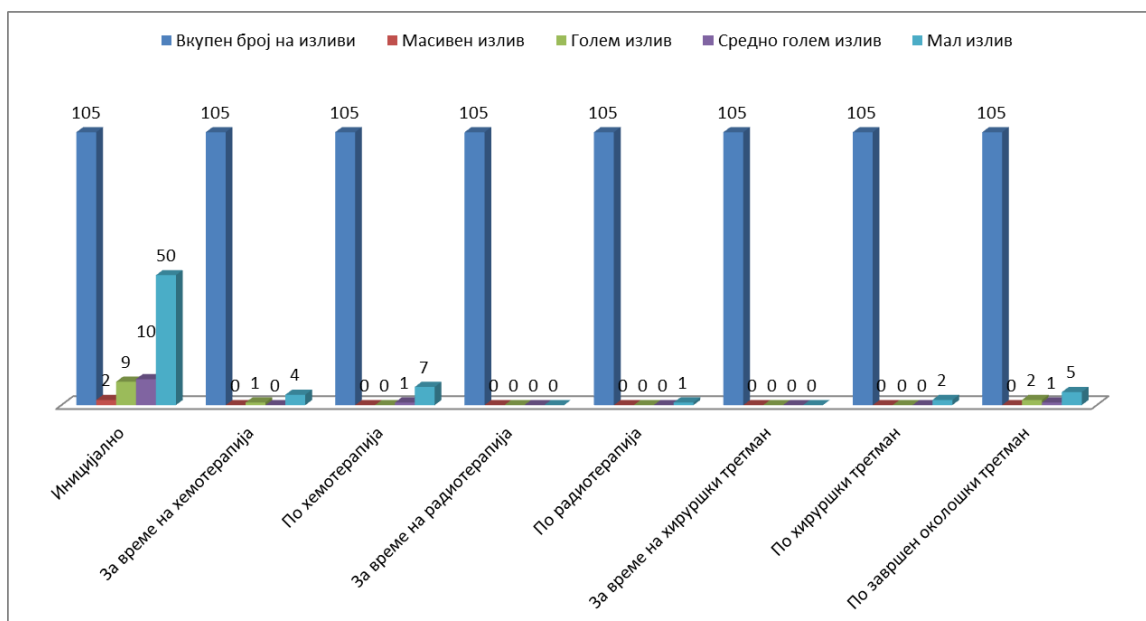
**- Споредба на плевралните изливи помеѓу двете белодробни крила –**



**График бр.14. Големина на плеврален излив помеѓу десно и лево белодробно крило**

Обработката на податоците не покажа статистички значајна разлика во бројот на масивните плеврални изливи помеѓу двете белодробни крила ( $\chi^2$ -тест =0,310;p=0,578), во бројот на големите изливи ( $\chi^2$ -тест =0,191;p=1,71), средно големите изливи ( $\chi^2$ -тест =0,403;p=0,700) како и во бројот на малите плеврални изливи ( $\chi^2$ -тест =0,685;p=0,165).(график бр.14)

**В) Време на појавување на плевралниот излив кај различните хистопатолошки типови на белодробен карцином и нивната локализација во десното белодробно крило**



**График бр.15. Време на појавување на плеврален излив кај одделните хистопатолошки типови и големина на плеврален излив во десно белодробно крило**

Во десното белодробно крило малигниот плеврален излив во (71/105) 67,6% се појави иницијално, додека најретко се појави по радиотерапија со само (1/105) 1%. За време на радиотерапија воопшто не се појави плеврален излив. (график бр.15)

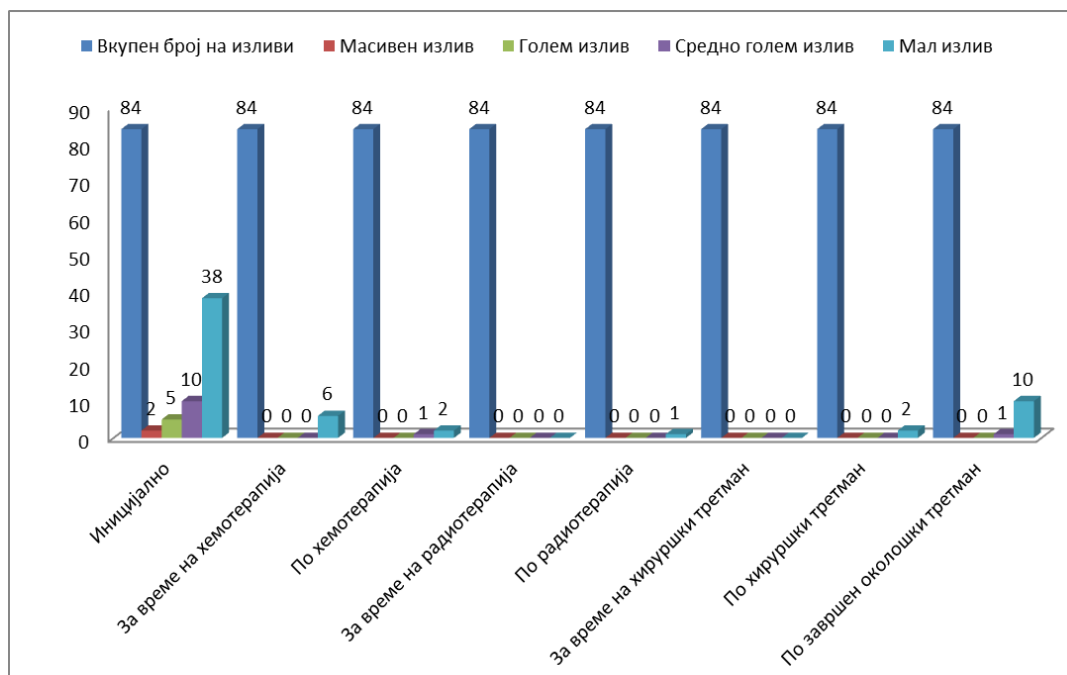
Иницијално малиот излив се појави со (50/71) 70,4% , додека масивниот плеврален излив со само (2/71) 2,8%. Развојот на средно голем излив за 1,4% повеќе од голем излив е без статистичка значајност ( $p=0,805$ ). Малиот плеврален излив иницијално со (22/50) 44% се појави од планоцелуларен карцином, меѓутоа не постои статистичка значајана разлика во бројот на изливи од аденокарцином и ситноклеточен карцином (26%,  $p=0,502$ ; 26%,  $p=0,858$ ). Иницијално планоцелуларниот карцином и крупноклеточниот карцином не се презентираа со средно голем излив, додека кај аденокарциномот се разви средно голем излив за (7/10) 40% повеќе отколку кај ситноклеточен карцином (3/10), но разликата е статистички значајна ( $p=0,388$ ). (график бр.15 табела бр.13-16).

Кај ситноклеточен карцином иницијално не се разви голем излив , додека разликата во бројот на голем излив од аденокарцином за (5) 22,3% повеќе од планоцелуларен карцином (3) како и за (1) 44,5% повеќе од крупноклеточен не

е статистички значајна ( $p=0,250$ ;  $p=0,332$ ). Масивен плеврален излив се разви само кај планоцелуларен карцином ( $p=0,046$ ). (график бр.15 и табела бр.13-16)

Малиот плеврален излив беше најчест за време на хемотерапија (4, 80%) и по завршен онколошки третман (5, 62,5%), при што нема статистичка значајност во бројот на голем излив што се појави за време на хемотерапија ( $p=0,058$ ) , како и по завршен онколошки третман ( $p=0,131$ ) каде статистички значајна е разликата во бројот на мал излив за 50% повеќе од средно голем ( $p=0,039$ ). По хемотерапија и по оперативен зафат малиот плеврален излив се појави како единствен ( $p=0,001$ ,  $p=0,046$ ), додека по радиотерапија разликата не е статистички значајна со бројот на изливи со друга големина ( $p=0,157$ ). Ниту за време на хемотерапијата ниту по оперативен зафат подеднаквото појавување на мал плеврален излив од планоцелуларен карцином и аденокарцином не е статистички значајно ( $p=0,766$ ;  $p=0,834$ ), како и равојот на мал плеврален излив само од планоцелуларен карцином по радиотерапија ( $p=0,157$ ). Обработката на податоците покажа дека нема статистички значајна разлика во бројот на малите плеврални изливи од разните хистопатолошки типови по хемотерапија и по завршен онколошки третман ( $p=0,788$ ;  $p=0,447$ ). (график бр.15 и табела бр.13-16)

**Г) Време на појавување на плевралниот излив кај различните хистопатолошки типови на белодробен карцином и нивната локализација во лево белодробно крило**



**График бр.16. Време на појавување на плеврален излив кај одделни хистопатолошки типови и големина на плеврален излив во лево белодробно крило**

Во левото белодробно крило малигниот плеврален излив со (55/84) 65,5% се појави иницијално и за 52,4% повеќе отколку по завршен онколошки третман (11) ( $p=0,00$ ). За време на радиотерапија малиген плеврален излив не се разви, додека најретко со 1,2% (1/84) малигниот плеврален излив се појави по радиотерапија. За време на хемотерапијата изливот се појави за 1,2% повеќе отколку по хемотерапија, но разликата не е статистички значајна ( $p=0,314$ ). (график бр.16)

Обработката на податоците покажа дека за време на хемотерапија и по оперативен зафат се разви само мал плеврален излив ( $p=0,001$ ;  $p=0,046$ ), меѓутоа нема статистички значајна разлика во бројот на изливи од различни хистопатолошки типови ( $p=0,611$ ;  $p=0,764$ ). Развојот на мал плеврален излив како единствен и само од ситноклеточен карцином по радиотерпија не е со статистичка сигнификантност ( $p=0,157$ ;  $p=0,489$ ). По хемотерапија мал плеврален излив се разви со 33,4% повеќе од средно голем, при што разликата не е статистички значајна ( $p=0,414$ ) како и неговото појавување само од планоцелуларен и аденокарцином ( $p=0,157$ ). По онколошки третман мал плеврален излив се разви за 81,8% повеќе од средно голем при што постои

значителна статистичка сигнификантност ( $p=0,005$ ), додека развој на излив кај планоцелуларен карцином за 40% повеќе отколку кај аденокарцином и ситноклеточен карцином не е статистички значајно ( $p=0,068$ ). (график бр.16 и табела бр.18-21)

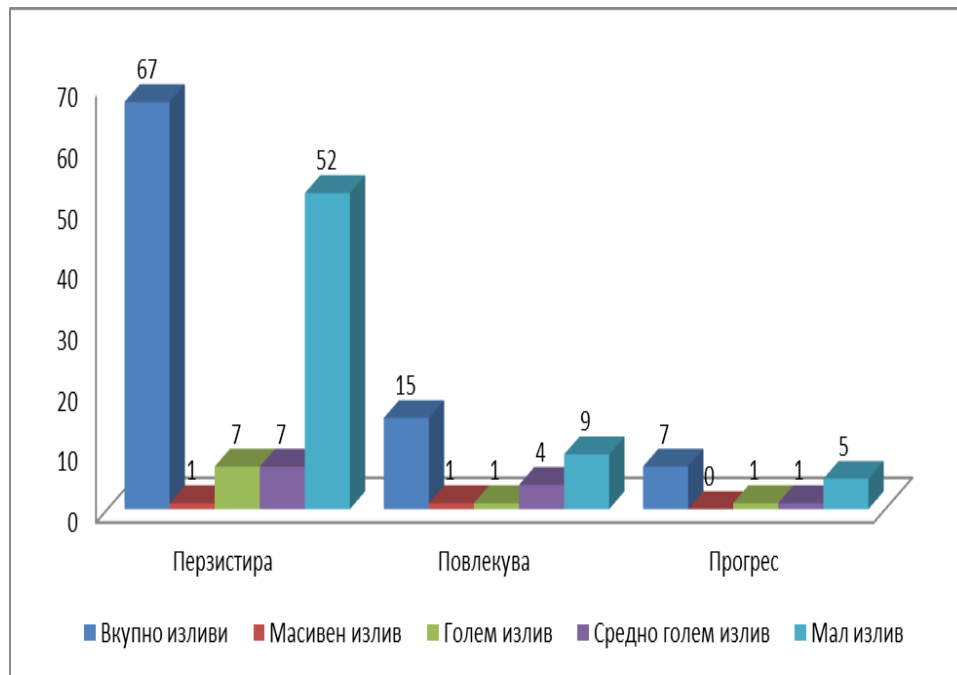
**- Споредба на време на појавување на плевралниот излив помеѓу двете белодробни крила –**

	Масивен излив		Голем излив		Средно голем излив		Мал излив	
	Десно	Лево	Десно	Лево	Десно	Лево	Десно	Лево
Иницијално	4	2	10	5	10	12	54	40
За време на хемотерапија	0	0	1	0	0	0	6	6
По хемотерапија	0	0	0	0	1	1	7	3
За време на радиотерапија	0	0	0	0	0	0	0	0
По радиотерапија	0	0	0	0	0	0	1	1
За време на хируршки третман	0	0	0	0	0	0	0	0
По хируршки третман	0	0	0	0	0	0	2	2
По завршен околошки третман	0	0	2	0	1	1	6	11
ВКУПНО	4	2	13	5	12	14	76	63

**Табела бр.23. Време на појавување на плевралниот излив во тек на болеста кај лево и десно белодробно крило кај различни хистолошки типови**

Обработката на податоците не покажа статистички значајна разлика во бројот на плевралните изливи помеѓу двете белодробни крила ниту во една временска категорија во тек на болеста.

**Д) Состојба на изливот во тек на болеста кај различните хистопатолошки типови и нивна локализација во десното белодробно крило**



**График бр.17. Состојба на изливи со различна големина во тек на болеста во десно белодробно**

Обработката на податоците покажа дека во десното белодробно крило (67) 59% од изливите перзистираа во тек на болеста, (15) 14,3% се повлекоа, а (7) 6,7% покажаа прогрес во тек на болеста. (график бр.17)

Обработката на податоците не покажа статистичка значајна разлика во бројот на плевралните изливи помеѓу различните хистопатолошки типови што перзистираа ( $p=0,631$ ), прогредираа ( $p=0,856$ ) и што се повлекоа ( $p=0,633$ ) во тек на болеста. (график бр.17)

Малиот плеврален излив перзистираше во (52/76) 78,8%, се повлече во (9/76) 13,6% и прогредираше во (5/76) 7,6% од случаите со развој на мал плеврален излив. (табела бр. 24-27)

Обработката на податоците не покажа статистичка значајна разлика во бројот на средно големите изливи кои во текот на терапијата перзистираа (7,58,3%) и кои се повлекоа (4; 33,3%) ( $p=0,219$ ), меѓутоа тие перзистираа за 50% повеќе отколку што прогредираа (8,3%;  $p=0,009$ ). (табела бр. 24-27)

Големиот излив во десно белодробно крило перзистираше во (7/12) 77,8%, додека се повлече во само (1/12)11,1% исто колку и што прогредираше ( $p=0,004$ ). (табела бр. 24-27)

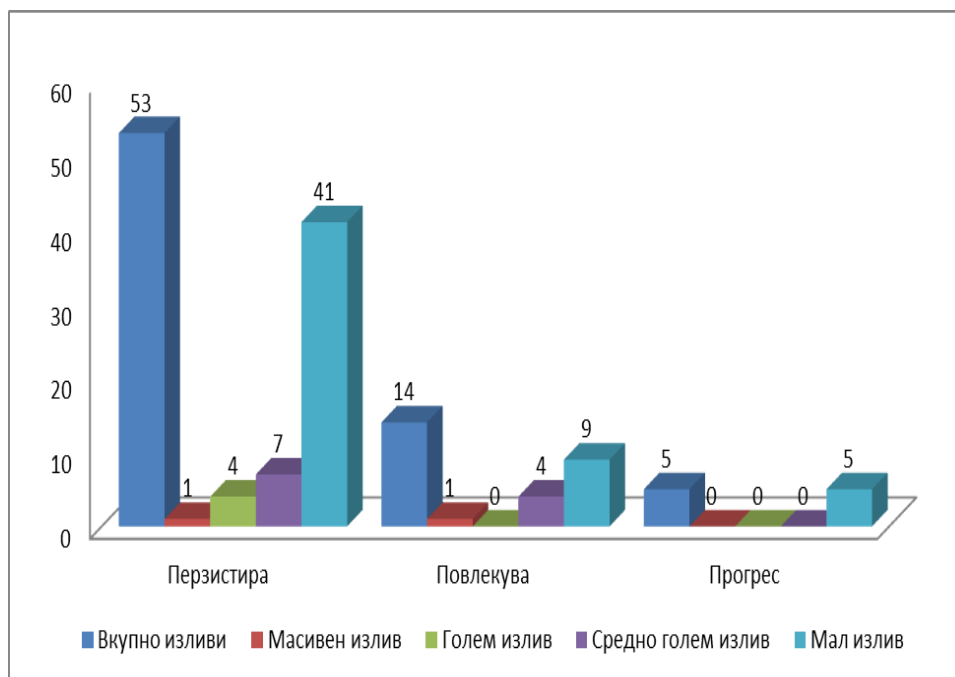
Обработката на податоците не покажа статистичка значајна разлика во бројот на масивните изливи кои перзистираа, се повлекоа или прогредираа ( $p=0,157$ ). (табела бр. 24-27)

Обработката на податоците покажа дека помеѓу изливите кои перзистираат најмногу перзистираат малите плеврални изливи ( 52, 77,6%) и тоа за 67,4% повеќе од среден и голем излив ( $p=0,00$ ). Од друга страна пак при прогрес не се покажа статистичка значајна разлика во бројот на изливите од различна големина кои прогредираат ( $p=0,163$ ). (табела бр. 24-27)

Обработката на податоците покажа дека најмногу се повлекоа малите плеврални изливи (60%) и тоа за 33,3% повеќе отколку средните изливи, меѓутоа разликата не е статистички значајна ( $p=0,464$ ). Масивниот (1/15) и големиот излив (1/15) се повлече за 53,3% помалку од малиот (9/15) ( $p=0,002$ ). (табела бр. 24-27)



**Ѓ) Состојба на изливот во тек на болеста кај различните хистопатолошки типови и нивна локализација во лево белодробно крило**



**График бр.18. Состојба на изливи со различна големина во тек на болеста во лево белодробно крило**

Обработката на податоците покажа дека во левото белодробно крило (53/84) 63,1% од изливите перзистираа во тек на болеста, (14/84) 16,7% се повлекоа, а (5/84) 6% покажаа прогрес во тек на болеста. (график бр. 18)

Обработката на податоците не покажа статистичка значајна разлика во бројот на плевралните изливи помеѓу различните хистопатолошки типови кои перзистираа ( $p=0,192$ ), прогредираа ( $p=0,061$ ) и што се повлекоа ( $p=0,263$ ) во тек на болеста. (график бр. 18)

Малиот плеврален излив перзистираше во (41/56) 73,2%, се повлече во (9/56) 16,1% и прогредираше во (5/56) 8,9% од случаите со развој на мал плеврален излив. (график бр. 18)

Обработката на податоците не покажа статистичка значајна разлика во бројот на средно големите изливи кои во текот на терапијата перзистираа (7/11; 63,6%) и кои се повлекоа (4/11; 36,4%) ( $p=0,201$ ) од вкупниот број на средно големи изливи, меѓутоа немаше изливи што прогредираа ( $p=0,001$ ). (график бр. 18)

Големиот излив во лево белодробно крило перзистираше во тек на болеста ( $p=0,005$ ), додека не постои статистички сигнификантна разлика во бројот на масивните плеврални изливи кои перзистираа и се повлекоа ( $p=0,157$ ) (график бр. 18)

Обработката на податоците покажа дека помеѓу изливите кои перзистираат најмногу перзистираа малите плеврални изливи ( 41/55, 74,5%) и тоа за 61,8% повеќе од среден (7/55), за 65,4% повеќе од голем излив (5/55) и за 72,7% повеќе од масивен (1/55) ( $p=0,00$ ). Во левото белодробно крило при прогрес прогредираа само малите плеврални изливи , што е со значителна статистичка значајност (5/5;  $p=0,002$ ). Малите плеврални изливи се повлекоа за 35,7% (9/14) повеќе од средно големите (4/14) ( $p=0,05$ ). (график бр. 18)

**- Споредба на состојбата на изливите во тек на болеста помеѓу двете белодробни крила –**

	Масивен излив		Голем излив		Средно голем излив		Мал излив	
	Десно	Лево	Десно	Лево	Десно	Лево	Десно	Лево
Перзистира	1	1	7	4	7	7	52	41
Повлекува	1	1	1	0	4	4	9	9
Прогрес	0	0	1	0	1	0	5	5
ВКУПНО	2	2	9	4	12	11	66	55

**Табела бр.32. Состојба на изливот кај двете белодробни крила**

Обработката на податоците за состојбата на изливот помеѓу двете белодробни крила не покажа статистички значајна разлика во бројот на изливите со различна големина што перзистираа, прогредираа или се повлекоа. (табела бр.32)

КАРЦИНОМИ	Перзистира		Повлекува		Прогрес	
	Десно	Лево	Десно	Лево	Десно	Лево
Аденокарцином	21	14	3	3	3	3
Планоцелуларен	24	20	6	3	2	0
Ситно клеточен	14	11	4	6	2	2
Крупно клеточен	3	3	0	1	0	0
Неозначена хистопатологија	5	5	2	1	0	0
ВКУПНО	67	53	15	14	7	5

**Табела бр. 33. Состојба на изливот кај одделните хистолошки типови на белодробен карцином во двете белодробни крила**

Обработката на податоците не покажа статистички значајна разлика во бројот на изливите што перзистираа во тек на болеста кај аденокарцином помеѓу двете белодробни крила ( $p=1.00$ ), исто како и кај планоцелуларен карцином ( $p=0,620$ ). Статистички не се покажа сигнификантна разликата во бројот на изливите што перзистираа ниту од ситноклеточен ( $p=0,208$ ) и крупноклеточен карцином ( $p=0,350$ ) помеѓу двете белодробни крила. (табела бр.33)

Бројот на изливите кои се повлекоа во тек на болеста од различните хистолошки типови не даде статистички значајна разлика помеѓу двете белодробни крила. (табела бр.33)

Разликата во бројот на изливите кои прогредираа во тек на болеста кај аденокарцином, планоцелуларен карцином и ситноклеточен карцином помеѓу двете белодробни крила не е статистички сигнификантна ( $p=0,596$ ;  $p=0,210$ ;  $p=0,924$ ). (табела бр.33)

#### **- Споредба на средното време на повлекување на изливите помеѓу двете белодробни крила-**

Обработката на податоците покажа дека разликата во средното време на повлекување помеѓу двете белодробни крила е статистички значајна ( $t=2,13$ ;  $p<0,05$ ), односно малигните плеврални изливи во левото белодробно крило имаат тенденција за побрзо повлекување ( за 2,17 месеци ).

Обработката на податоците покажа дека разликата во средното време на прогредирање помеѓу двете белодробни крила е статистички значајна ( $t=3,45$ ;  $p<0,05$ ), односно малигните плеврални изливи во десното белодробно крило имаат тенденција за побрзо прогредирање ( за 0,85 месеци ).

#### **- Карактеристики на плевралните изливи во белите дробови –**

Обработката на податоците за двете белодробни крила покажа дека аденокарциномот се презентираше со плеврален излив во 34,6% (159/55) од случаите , односно изливите од аденокарцином опфаќаа 29,1% ( 189/55) од вкупниот број на изливи, додека планоцелуларниот карцином се презентираше со плеврален излив во 24,5% ( 274/67) од случаите, односно изливите од планоцелуларен карцином беа застапени со 35,4% ( 189/67) од вкупниот број на изливи и крупноклеточниот тип на карцином разви плеврален излив во 36,8% (19/7) од случаите, односно плевралните изливи од крупноклеточен

карцином опфаќаа 37,7% (189/7) од вкупниот број на изливи. Ситноклеточниот тип на карцином разви плеврален излив во 28,2% ( 156/44) од случаите, односно тие изливи преставуваа 23,3% ( 189/44) од вкупниот број на изливи. Обработката на податоците покажа дека секој хистолошки тип на белодробен карцином има иста веројатност да разви плеврален излив во тек на болеста ( $p=0,094$ ,  $p=0,378$ ,  $p=0,893$ ).

Обработката на податоците покажа дека примарниот белодробен карцином без разлика на хистопатолошкиот тип најмногу има тенденција да се локализира во горен резен (185/678) 27,3%, а најмалку во апекс (7/678) 1% ( $p=0,00$ ). Обработката на податоците не покажа статистички значајна разлика во бројот на карциномите во останатите белодробни локализации (долен резен – 88/678; 13%, главен бронх – 85/678; 12,5%, локализација во повеќе од еден резен – 115/678; 17%). Изливите кај карцином во горен резен претставуваа 16,9% (32/189) од сите изливи, во долен резен 15,9% (30/189), главен бронх 21,7% (41/189) и кај карцином локализиран во повеќе од еден резен 15,9% (30/189). Обработката на податоците покажа дека при локализација на примарниот карцином во главен бронх има поголема веројатност да разви плеврален излив само во однос на негова локализација во горен резен ( $p=0,00$ ) како и при негова локализација во долен резен во однос на горен резен во 1% од случаите ( $p=0,002$ ).

Обработката на податоците покажа дека примарен белодробен карцином најмногу се презентираше со мал плеврален излив 73,5% (139/189), а најмалку со масивен плеврален излив 3,2% (6/189). Среден излив се разви кај 14,3% (27/189), а голем кај 9% (17/189) од случаите меѓутоа разликата не е статистички сигнификантна ( $p=0,109$ ).

Аденокарциномот во 63,6% (35/55) се презентираше со мал плеврален излив, 21,8%(12/55) со средно голем, 14,5%(8/55) со голем, а масивен излив не се разви ( $p=0,00$ ), притоа помеѓу средно голем и голем излив нема статистички значајна разлика ( $p=0,323$ ).

Планоцелуларниот тип на карцином со мал плеврален излив се презентираше во 83,6% (56/67) од случаите, средно голем излив 7,5% (5/67), голем и масивен излив 4,5% (3/67), притоа помеѓу бројот на средно голем, голем и масивен излив нема статистички значајна разлика ( $p=0,466$ ).

Крупноклеточниот тип на карцином во 71,4% (5/7) разви мал плеврален излив, во 14,3% (1/7) средно голем и голем ( $p=0,031$ ), додека масивен плеврален излив не разви.

Ситноклеточниот тип на карцином се презентираше со мал излив во 75% (33/44) од случаите, со голем во 13,6% (6/44), средно голем излив со 9,1%

(4/44) и масивен излив со 2,3% (1/44), при тоа постои слаба статистичка значајност на разликата од 11,3% помеѓу голем и масивен излив ( $p=0,049$ ).

Обработката на податоците покажа дека секој хистопатолошки тип на белодробен карцином има иста веројатност во ист број да развие мал излив ( $p=0,929$ ) и средно голем излив ( $p=0,83$ ), меѓутоа да развие голем излив најголема веројатност има аденокарциномот ( $p=0,032$ ) и тоа за 5,7% повеќе од планоцелуларен карцином, за 3,7% повеќе од ситноклеточен и за 2,2% повеќе од крупноклеточен карцином. Обработката на податоците не покажа статистичка значајност за развој на масивен плеврален излив само кај планоцелуларен и ситноклеточен карцином ( $p=0,577$ ).

Изливот кај примарен белодробен карцином се покажа дека најчесто се појавува иницијално во тек на болеста со 66,7% (126/189), што е за 56,1% повеќе отколку по завршен онколошки третман (19/189, 10,1%) ( $p=0,00$ ). Во тек на зрачниот третман и за време на хируршкиот третман воопшто не се разви плеврален излив. За време и по хемотерапија плевралниот излив се разви за 4,7% повеќе отколку по радиотерапија (11/189; 2/189) ( $p=0,011$ ).

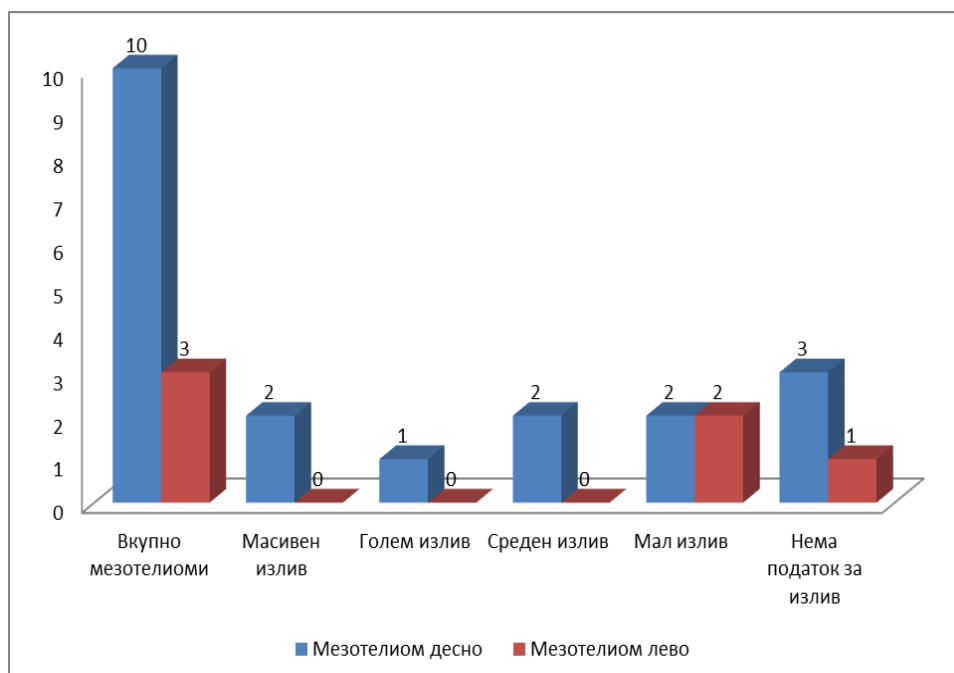
Во текот на болеста кај пациентите со примарен белодробен карцином се покажа дека во 63,5% (120/189) малигниот плеврален излив перзистира, во 15,3% (29/189) се повлекува, а само во 6,3% (12/189) ќе прогредира ( $p=0,00$ ;  $p=0,005$ ). Обработката на податоците покажа дека најмногу перзистираат малите плеврални изливи 77,5% (92/189), а најмалку масивните 1,7% (2/189), додека разликата помеѓу големиот и средно големиот излив не е статистички значајна ( $p=0,535$ ).

Обработката на податоците покажа дека најмногу се повлекуваат малите плеврални изливи 62,1% (18/29), а најмалку големиот 3,4% (1/29), меѓутоа разликата од 8,4% со масивниот излив не е статистички значајна ( $p=0,553$ ), додека пак во однос на средно големиот (8/29) големиот излив се повлекува за 24,2% помалку ( $p=0,011$ ).

Обработката на податоците покажа дека при прогрес најмногу прогредираат малите изливи во 83,3% (10/12) од случаите, додека воопшто не прогредираат масивните плеврални изливи, а во однос на средно голем и голем за 75% повеќе.

Обработката на податоците не покажа значајна разлика во тенденцијата на плевралните изливи да перзистираат помеѓу разните хистопатолошки типови на белодробен карцином, од друга страна пак изливите кај аденокарцином имаат поголема тенденција да прогредираат само во однос на изливите од ситноклеточен карцином ( $p=0,023$ ). Обработката на податоците не покажа статистички значајна разлика во бројот на изливите што се повлекуваат помеѓу разните хистопатолошки типови на белодробен карцином.

## Е) Плеврален излив асоциран со малиген плеврален мезотелиом



**График бр19: Малиген плеврален мезотелиом асоциран со плеврален излив во десно и лево белодробно крило**

Мезотелиомот на плевра од обработените податоци за 700 пациенти од РМакедонија во период од 2008-2010 година се појави кај 13 пациенти што е 1,9% од сите испитаници. Во десното белодробно крило се појави за (10/13) 43,8% повеќе отколку во левото (3/13) ( $p=0,006$ ;  $\chi^2$ -тест=7,54). (график бр.19)

За 4 (30,8%) пациенти нема податок за плеврален излив.

Сите плеврални изливи и во двете белодробни крила се појавија иницијално.

Обработката на податоците не покажа статистички значајна разлика во бројот на плевралните изливи со различна големина кај малиген плеврален мезотелиом ( $p=0,787$ ,  $\chi^2$ -тест= 0,480) во десното белодробно крило, додека во левото белодробно крило малигниот мезотелиом разви само мал плеврален излив ( $p=0,046$ ,  $\chi^2$ -тест= 4). (график бр.19)

Во десното белодробно крило кај 2 (28,6%) излива се покажа прогрес во тек на третман на основното заболување, со средно време на прогресија од 3,5 месеци. Кај останатите 5 (71,4%) без разлика на големината изливот перзистираше до последен преглед со меѓувремени евакуации на истиот,

меѓутоа не постои статистички значајна разлика во бројот на изливи што ќе прогредираат и перзистираат ( $p=0,109$  ,  $\chi^2$ -тест= 2,57).

Изливите во левото белодробно крило перзистираа во иста големина се до последен преглед ( $p=0,046$  ,  $\chi^2$ -тест= 4,00).

**- Споредба на изливот кај малигниот мезотелиом и примарен белодробен карцином -**

Обработката на податоците покажа дека малигниот плеврален излив кај плевралниот мезотелиом секогаш се презентираше иницијално, за разлика од кај примарниот белодробен карцином каде иницијалната презентација беше најчеста (65,6%-лево и 67,6% десно), притоа сите изливи кај мезотелиомот се појавија на афектираната страна со тумор.

Малиот плеврален излив беше најчест кај примарниот белодробен карцином и во двете белодробни крила (76/105- десно ; 63/84-лево), додека малиот плеврален излив се покажа дека е единствен по големина само кај мезотелиом што ја афектира плеврата на левото белодробно крило.

Малигните плеврални изливи кај мезотелиом на плевра за разлика од кај примарен белодробен карцином не покажаа повлекување ( како резултат на третман на примарното заболување ) ниту во еден случај. Плевралните изливи кај примарен белодробен карцином во најголем број перзистираа во тек на болеста ( 52/105; 49,5% - десно и 41/84; 48,8% - лево), додека кај малиген мезотелиом на плевра нема статистички значајна разлика во бројот на изливите што перзистираа и што се повлекоа ( $p=0,109$  ,  $\chi^2$ -тест= 2,57). Во левото белодробно крило изливите кај мезотелиомот перзистираа во иста големина се до последен преглед, при што разликата во бројот на изливи (8) што перзистираат со десно белодробно крило не статистички значајна ( $p=0,137$ ,  $\chi^2$ -тест= 2,22).

## ДИСКУСИЈА

Плевралните изливи се честа патологија во клиничката практика опфаќајќи 3000 пациенти на 1 000 000 популација секоја година.<sup>(1)</sup>

Појавата на малигна плеврална ефузија кај пациентите со малигни заболувања дополнително го зголемува морбидитетот кај овие пациенти и влијае на прогнозата и преживувањето. <sup>(58)</sup>

Плевралните ефузии се чест проблем кај пациентите со малигни заболувања. Родригез – Панадеро и соработ. имаат претставено низа посмртни серии каде во 28% од пациентите со карцином има малигно инволвирање на плеврата, а кај половината од нив има присуство и на малиген плеврален излив. <sup>(59)</sup>

Карцином на белиот дроб, на дојката и лимфом се причина за 75% од метастатските плеврални изливи <sup>(2)</sup>.

Многу серии на истражувања покажаа дека белодробниот карцином е на прво место како причина за малиген плеврален излив <sup>(3)</sup>. Студија кај која е изведена аутопсија на 143 пациенти кои починале од малигно заболување покажала да кај 28,7% машки пациенти и 20,6% жени причината за малигна плеврална ефузија била примарен белодробен карцином. <sup>(60)</sup> Студијата на В.Антони и Р. Лоденкампер во која се испитуваа различните видови на карциноми и појавата на малигна плеврална ефузија покажа дека кај 8-15% од пациентите со белодробен карцином во тек на болеста се појавува плеврална ефузија, додека кај метастатска болест или при аутопсија ефузија има кај 20-46%. Кај карциномот на дојка плеврална ефузија била кај 2-12% од пациентите, а кај лимфомите само 7%. <sup>(25)</sup> Во студијата на Панадеро и соработниците при аутопсија на 191 пациент кај сите 24 пациенти со белодробен карцином висцералната плевра била инволвирана со примарниот тумор, додека кај екстрапулмоналните карциноми 27(87%) од 31 случај имале инволвирање на висцералната плевра. Од друга страна пак париеталната плевра била инволвирана кај 16 (67%) од примарниот белодробен карцином, додека од другите карциноми во 15 (48%) случаи. <sup>(59)</sup>

Кај мажите половина од малигните плеврални изливи се како резултат на примарен белодробен карцином, додека кај жените тие во 15% се резултат на примарен белодробен карцином.

Развојот и застапеноста на малиген плеврален излив се разликува кај различните хистопатолошки типови на белодробен карцином, неговата локализација во десното и левото белодробно крило како и во самиот бел дроб.



Примарниот белодробен карцином почесто ги афектира горните лобуси од долните и почесто е застапен во десното отколку во левото белодробно крило.

Нашето истражување покажа дека примарниот белодробен карцином без разлика на хистопатолошкиот тип најмногу има тенденција да се локализира во горен резен (185/678) 27,3%, а најмалку во апекс (7/678) 1%.

Примарниот белодробен карцином кај испитаните 686 пациенти во период од 2008-2010 година се покажа дека е за 13,6% повеќе застапен во десното (385) отколку во левото (293) белодробно крило.

Неситноклеточниот тип на белодробен карцином е застапен со 80%-85%,<sup>(61)</sup> додека ситноклеточниот тип на белодробен карцином е со инциденца од 20%.<sup>(62)</sup> Обработката на податоците од 700 пациенти со примарен белодробен карцином од територијата на РМакедонија во период од 2008-2010 година покажа инциденца на Неситноклеточниот белодробен карцином од (452) 65,9%, додека на ситноклеточниот од (156) 22,7%, меѓутоа кај (70) 11,4% од пациентите белодробниот карцином немаше означена патохистолошка дијагноза.

Аденокарциномот е најчест хистопатолошки тип на примарен белодробен карцином (40%-50%),<sup>(27)</sup> планоцелуларниот опфаќа 30%, додека крупноклеточниот карцином опфаќа само 10%-15% од Неситноклеточниот тип на белодробни карциноми.<sup>(63)</sup> Планоцелуларниот тип на карцином преодминира кај мажите освен во Северна Америка, Кина и Јапонија каде преодминира аденокарциномот, додека пак кај женската популација преодминантен е аденокарциномот освен во Англија и Полска каде преодминира планоцелуларниот тип и Шкотска каде преодминира ситноклеточниот тип на карцином.<sup>(64,65)</sup>

Нашето истражување покажа дека најчест хистопатолошки тип на неситноклеточен тип на белодробен карцином е планоцелуларниот 274 (39,3%), а најредок крупноклеточниот тип 19 (2,8%) и во двете белодробни крила. Меѓутоа истражувањето покажа дека ситноклеточниот тип на карцином 74 (25,3%) во левото белодробно крило е почест од аденокарциномот 51 (17,4%).

Плевралните ефузии асоцирани со примарен белодробен карцином може да имаат различни начини на презентација: ефузиите можат да бидат малигни или немалигни, различни по големина – од мали до масивни и можат да се дијагностицираат предоперативно односно иницијално или пак да бидат неочекуван наод при торакотомија. Секоја различна презентација на малигната плеврална ефузија е асоцирана со различна прогноза на примарниот малигнитет и секоја дискусија за значењето на малигната плеврална ефузија кај пациентот мора да ги земе во обзир сите нејзини карактеристики .

Повеќе студии покажуваат да просечно 15% од пациентите со примарен белодробен карцином имаат присуство на малигна плеврална ефузија.<sup>(23)</sup> Нашето истражување покажа дека кај 193 пациенти ( 28,1%) со примарен белодробен карцином се појави малигна плеврална ефузија асоцирана со примарниот карцином . Обработката на податоците покажа статистички значајна разлика (10,9%) во бројот на плеврални ефузии помеѓу десното (105;54,4%) и левото (84;43,5%) белодробно крило. Меѓутоа земајќи го фактот дека белодробниот карцином се покажа дека има поголема тенденција за афектирање на десното белодробно крило , белодробен карцином во левото белодробно крило има поголема тенденција за развој на малиген плеврален излив.

Најголемиот дел од малигните плеврални ефузии кај белодробниот карцином се резултат на самиот тумор со инвазија на плеврата во форма на карциноза или инвазија на медијастиналните структури. Присуството на малигна плеврална ефузија се смета за индикатор на лоша прогноза и е поврзана со 6-8% веројатност за подолго преживување.<sup>(58)</sup>

Студија на Џонстон (1985г.) при испитување на 584 малигни плеврални ефузии покажа да примарен белодробен карцином е етиолошки фактор за 167 ефузии, претставувајќи 49,1% од случаите кај мажи и 15% кај жени. Хистолошки, плеврални ефузии од аденокарцином беа 41,3%, 24,6% од ситноклеточен карцином, 20,3% од планоцелуларен карцином, 9,6% од крупноклеточен тип и 4,2% од други типови на белодробен карцином.<sup>(66)</sup>

Аденокарциномот поради неговата периферна локализација и директната инвазија на плевралната празнина и васкулатурата се смета дека е најчест тип на карцином кој доведува до појава на малигна плеврална ефузија.<sup>(67,68)</sup>

Истражувањето покажа дека аденокарциномот во левото белодробно крило е со поголема тенденција да развие плеврален излив (22;43,1%) отколку планоцелуларниот карцином (29;22,5%) и ситноклеточниот карцином (23;31,1%). При локализација на карциномите во десното белодробно крило обработката на податоците покажа дека секој хистолошки тип на белодробен карцином е со иста веројатност за развој на малиген плеврален излив.

Пациентите со ситноклеточен карцином имаат помала инциденца за плеврални ефузии (3-10%) и покрај инволвирањето на плеврата со малигниот процес.<sup>(28)</sup>

Ситноклеточниот карцином во една третина од случаите (25,6%) во десно белодробно крило и во една четвртина од случаите во лево белодробно крило (31,1%) даде плеврална ефузија во тек на болеста, односно од вкупниот број на пациенти со ситноклеточен карцином (156) кај 23,3% се појави малиген плеврален излив.

Доколку ги генерализираме податоците и за двете белодробни крила може да се каже дека секој хистолошки тип на белодробен карцином има иста веројатност да развие плеврален излив во тек на болеста, што е статистички значајно.

Планоцелуларниот тип на карцином најчесто е локализиран во централните делови на белиот дроб со интрабронхијален раст со тенденција да врши обструкција како на бронхот така и на лимфните патишта доведувајќи до формирање на плеврален излив.<sup>(69)</sup> Аденокарциномот има тенденција да се локализира периферно со директна инвазија на плеврата и развој на плеврален излив. Ситноклеточниот тип се манифестира со перихиларни маси со можна инвазија на лимфните јазли,<sup>(70)</sup> додека крупноклеточниот карцином има тенденција за периферна локализација. <sup>(71)</sup>

Обработката на податоците покажа различна тенденција на локализација на одделните хистолошки типови на карциноми во белиот дроб.

Планоцелуларниот карцином во десно белодробно крило најчесто ги зафаќа горен резен (45;31%) и главен бронх (15;10,3%) исто како и ситноклеточниот тип (19;23,2% и 13;15,9%) за разлика од аденокарциномот кој покажа статистички значајна разлика (2,7%) во бројот само помеѓу локализација на карциномот во среден резен (9;8,3%) и главен бронх (6;5,6%), додека крупноклеточниот тип на карцином може да го зафати било кој дел од белиот дроб. Во левото белодробно крило планоцелуларниот карцином и аденокарциномот најмногу се застапени во горен резен (45,63%; 22;43,1%), додека кај ситноклеточниот карцином нема статистички значајна разлика во бројот во горен резен или во главен бронх каде најчесто се појавува, а крупноклеточниот во било која локализација во левото белодробно крило.

Локализација на карциномот во долен резен има поголема тенденција за развој на малиген плеврален излив што се објаснува со поголемата лимфна дренажа во тој дел.

Обработката на податоците покажа дека малиген плеврален излив во десно белодробно крило најмногу се разви при локализација на карциномот во главен бронх и тоа за само 1,9% повеќе отколку при локализација во долен резен и тоа кај планоцелуларен и ситноклеточен карцином кои се и најчести во главен бронх, додека кај аденокарциномот малигниот плеврален излив најмногу се појави при негова локализација во долен резен (11; 33,3%), а кај крупноклеточен во среден резен (2;66,7%). Од друга страна пак карцином во левото белодробно крило се покажа дека може подеднакво да развие плеврален излив без разлика на локализацијата и хистолошкиот тип.

Генерално обработката на податоците за двете белодробни крила покажа дека примарен карцином во главен бронх има поголема веројатност да развие

плеврален излив само во однос на негова локализација во горен резен како и белодробен карцином во долен резен во однос на горен резен, но само во 1% од случаите.

Плевралната ефузија кај неистноклеточен тип на карцином има тенденција за истострана презентација со примарниот тумор.(19,72) Нашето испитување покажа да во 97,9% од случаите плевралниот излив се разви на страната на примарниот тумор без разлика на неговиот хистолошки тип и локализација.

Примарен белодробен карцином кој иницијално се презентира со истострана плеврална ефузија се смета дека има лоша прогноза. Кај таквите пациенти се препорачува торакоскопија за утврдување на стадиумот на болеста пред да се изведе торакотомија, посебно кај пациентите со голема плеврална ефузија, додека кај пациентите со мала плеврална ефузија метода на избор е торакотомија со плеврала лаважа и цитологија. Панадедро и сор. со торакоскопија испитале 76 пациенти со ипсилатерална малигна плеврална ефузија и кај ниеден од нив не билвозможен хируршки зафат поради инволвирањето на медијастналните лимфни јазли. Од друга страна пак кај 31 пациент од 167 подложени на торакотомија била возможна ресекција на туморот , меѓутоа кај нив имало инволвирање на висцералната плевра без појава на ефузија.(72)

Билатералната презентација на плеврална ефузија најчесто е резултат на кардиомиопатија која е чест коморбидитет кај пациентите со белодробен карцином. Меѓутоа кога кардиомиопатијата е исклучена , билатерален плеврален излив сугерира за малигнитет.(73) Карциномот на дојка има тенденција за еднострана ефузија кај 70% од случаите, додека билатерална презентација во 10%.(74) Примарниот белодробен карцином кај нашите испитаници се покажа со билатерален плеврален излив само во (4) 2,1% од случаите и тоа кај аденокарцином и ситноклеточен карцином.

Големината на малигната плеврална ефузија асоцирана со примарен белодробен карцином може да варира од мала па до масивна. Истражувањата на Шерно на 96 пациенти со карциноматозно инволвирање на плеврата покажаа дека пациентите со одреден степен на диспнеа радиографски покажуваат ефузии од средно големи до големи т.е од 500-2000мл.(75) Од друга страна пак одредени истражувања покажаа дека 15% од пациентите со малигни плеврални ефузии ќе бидат релативно асимптоматски и ќе имаат плеврална ефузија помалку од 500мл.(76) Нашето истражување покажа дека плевралниот излив во десно белодробно крило се презентира како мал излив со (76) 72,4% од плевралните изливи и тоа за 18,4% повеќе кај планоцелуларен (33) карцином отколку кај аденокарцином (19) , додека пак средно големиот излив се развива за 53,8% повеќе кај аденокарцином отколку кај планоцелуларен. Плевралниот излив кај крупноклеточен карцином може да

биде во било која големина. Во левото белодробно крило малиот плеврален излив е застапен со 75%, средно голем со 16,7% и голем со 6%, притоа нема статистички значајна разлика во бројот на плевралните изливи со различна големина помеѓу различните хистопатолошки типови.

Обработката на податоците покажа генерално дека примарен белодробен карцином најмногу се презентираше со мал плеврален излив 73,5% (139/189), а најмалку со масивен плеврален излив 3,2% (6/189).

Големите плеврални ефузии можат да го зафат целиот хемиторакс со дислоцирање на медијастиналните структури на спротивната страна. Повеќе од половина од масивните плеврални ефузии се причинети од малигна болест, односно потребно е да се размисли за евентуално постоење на ендобронхијална обструкција ( како на пример обично од планоцелуларен тип на карцином) или зафаќање на медијастинумот со тумор ( како на пример постоење на мезотелиом).<sup>(77)</sup>

Истражувањето на Махер и Бергер на 46 пациенти со плеврална ефузија од малигна и немалигна етиологија покажа дека само 10% од пациентите имаат масивна плеврална ефузија, меѓутоа нејзин најчест причинител е постоечко малигно заболување.<sup>(78)</sup>

Обработката на податоците покажа дека масивна плеврална ефузија се појави со 3,1% (6/193) од вкупниот број на плеврални изливи, при што во десното белодробно крило масивните плеврални изливи се развија со (4) 3,8%, а во левото со (2) 2,4%,разликата не е статистички значајна ( $p=0,578$ ), меѓутоа секој хистолошки тип може да развие масивен плеврален излив во тек на болеста кај примарен белодробен карцином. Обработката на податоците покажа дека нема статистички значајна разлика во бројот на изливи со различна големина помеѓу двете белодробни крила , како и од различните хистолошки типови помеѓу двете белодробни крила ,освен аденокарцином кој мал плеврален излив разви за 1,6% повеќе во десно (19) отколку во лево (16) белодробно крило.

При анализирање на податоците од двете белодробни крила се покажа дека секој хистопатолошки тип на белодробен карцином има иста веројатност да развие мал излив, средно голем излив , но и масивен излив, меѓутоа да развие голем излив најголема веројатност има аденокарциномот и тоа за 5,7% повеќе од планоцелуларен карцином, за 3,7% повеќе од ситноклеточен и за 2,2% повеќе од крупноклеточен карцином.

Малигните плеврални ефузии се развиваат како резултат на напреднат стадиум на малигното заболување и тоа како негова иницијална презентација или пак како прва манифестација на рецидив. Плеврална ефузија може да

биде индикатор за постоење на малиген процес. Студијата на Кафароти и сораб. во Франција покажа дека плевралната ефузија беше прв знак на малигното заболување во 41% од 209 пациенти, при што во 42% причина беше примарниот белодробен карцином.<sup>(79)</sup>

Од друга страна малигната плеврална ефузија може да се појави во тек или како резултат на одреден третман како радиотерапија или третман со одредени хемотерапеутици како циклофосфамид, метотрексат или блеомицин.<sup>(80)</sup>

Истражувањата на Лоденкемпер и соработ. покажаа дека во тек на болеста кај пациентите со примарен белодробен карцином 50% од пациентите ќе имаат придружен малиген плеврален излив.<sup>(25)</sup>

Примарниот белодробен карцином кај пациентите во РМакедонија се покажа дека во 72,5% иницијално се манифестира со малигна плеврална ефузија, притоа иницијална презентација на малиген плеврален излив е најчеста и во десното (88,6%) и во левото белодробно крило (65,5%). Плевралниот излив се покажа дека иницијално најчесто се презентира како мал плеврален излив (46,6%) и во десното белодробно крило најчесто е од планоцелуларен карцином (22,44%). Карактеристично е што со масивен плеврален излив (2/137; 2,8%) иницијално разви планоцелуларниот карцином во десно белодробно крило.

По завршен радиотераписки третман ( било по хирургија или во склоп на стандардниот третман) на примарниот белодробен карцином плеврален излив се појавува со само 1,1%, додека за време на радиотерпијата плеврален излив кај примарен белодробен карцином не се појавува.

Постојат случаи кај кои мала плеврална ефузија која не е дијагностицирана при преоперативната евалуација се открива во тек на торакотомијата и е асоцирана со планоцелуларниот тип на карцином, инволвирањето на медијастиналните лимфни јазли и пнеумонектомија. Ова се објаснува со фактот што планоцелуларниот карцином најчесто се манифестира со една слика на обструктивен пнеумонитис, пулмонарен колапс, паренхимна консолидација со хиларно инволвирање, па поради тоа може да се претпостави дека сите овие карактеристики може да бидат асоцирани со продукција на плеврална ефузија, малигна или реактивна. Откривањето на плеврална ефузија за време на оперативен зафат не е често ( 45/1279; 3,5%) во студијата на Ландрен и сор.<sup>(81)</sup>, но во контекст на ТНМ класификацијата на примарен белодробен карцином нејзиното присуство значи и лоша прогноза.

Извештајот на една јапонска група од 1990 год. <sup>(82)</sup> како и рапортот на Наруке и соработн. од 1997 год. покажа дека примарен белодробен карцином асоциран со малигна плеврална ефузија за време на торакотомијата нема бенефит од хирургија, додека пак пациентите со негативна цитологија се сметаат како

пациенти со M0 болест, што секако влијае и за понатамошниот тек на третманот за таа група на пациенти. Истражувањето на Савабата потврди дека хируршката ресекција не влијае врз преживувањето кај пациенти со мала плеврална ефузија дури и кога нема плеврална дисеминација, исто како и пациентите со некомплетна ресекција и експлоративна торакотомија.(83)

Малиген плеврален излив за време на оперативен зафат на примарното белодробно заболување не се појави кај испитаните 189 плеврални ефузии.

Обработката на податоците не покажа статистички значајна разлика во бројот на малигните плеврални ефузии за време на хемотерапија и по хемотерапија, како и по завршен онколошки третман, притоа најчест е мал плеврален излив (во тек и по хемотерапија - 90,9% и 88,9% како и по завршен онколошки третман - 78,9%).

По соодветен хируршки третман на примарниот белодробен карцином само во 2,1% од случаите (4/189) се разви малиген плеврален излив. Одредени студии покажуваат развој на малиген плеврален излив по ресекција на аденокарцином при што инциденцата е поголема доколку во моментот на ресекција се појавиле позитивни лимфни јазли или плеврално инволвирање на туморот.(84) Истражувањето не покажа статистичка сигнификантна разлика во бројот на плевралните изливи по оперативен зафат од планоцелуларен и аденокарцином.

Малигните плеврални изливи кај примарен белодробен карцином имаат тенденција за различно однесување во тек на болеста, имено тие може да перзистираат со што дополнително го зголемуваат морбидитетот, може да прогредираат со што се влошува состојбата на пациентот, меѓутоа може и да се повлечат (спонтано или како резултат на соодветен онколошки третман на примарното заболување или на самиот излив). Истражувањето покажа дека малигните плеврални изливи и во десното (63,8%) и левото белодробно крило (64,3%) најмногу перзистираат во тек на болеста, додека се повлекуваат за околу четири пати помалку (14,3% десно и 25,5% лево). Меѓутоа плевралните изливи прогредираат со само 6,7% во десното и 6% во левото белодробно крило што е резултат или на постигнување на една стабилна малигна болест или на чести интервенции во смисла на третирање на самиот излив.

Истражувањето покажа дека генерално нема статистички значајна разлика во бројот на плевралните изливи кои перзистираат, се повлекуваат или прогредираат помеѓу различните хистопатолошки типови.

Истражувањето покажа дека малите плеврални изливи имаат тенденција да перзистираат (93/189), меѓутоа тие може да прогредираат во ист број како и средно голем и голем излив, така да и тие се со исто влијание за морбидитетот како и останатите по големина изливи. Во десното белодробно крило малиот

плеврален излив се повлекува со иста веројатност како средно големиот , но за 50% повеќе отколку голем и масивен излив. Истражувањето не покажа статистички значајна разлика во бројот на масивните плеврални изливи што перзистираат,се повлекуваат и прогредираат, значи дури и масивниот излив може да прогредира во тек на болеста ( $p=0,157$ ). Не постојат студии кои го имаат испитувано текот на плевралните изливи со различна големина кај разните хистолошки типови на примарен белодробен карцином .

Во левото белодробно крило пак карактеристично е што големиот излив перзистира во тек на болеста, кај масивниот излив не постои статистички значајна разлика во бројот на изливи што перзистираат и што се повлекуваат во тек на болеста ,средните изливи не прогредираат , додека малите се оние што покажаа прогрес. Вакви студии досега не се изведени со кои би се покажало различното однесување на малигните плеврални изливи во левото белодробно крило во однос на десното. Прогредирањето само на малите плеврални изливи во левото белодробно крило отвара можност за изведување на дополнителни истражувања кои би го објасниле ваквото однесување со цел навремено да се предвиди текот на болеста кај овие пациенти со и онака зголемен морбидитет.

Во десното белодробно крило истражувањето покажа дека малите изливи кај аденокарцином не се повлекуваат, додека пак кај планоцелуларен карцином и ситноклеточен малите се оние кои прогредираат , а големите само перзистираат . Ливингстон и соработн. при испитување на малигните плеврални ефузии кај ситноклеточниот тип на карцином покажаа дека плевралната ефузија често се ресорбира без потреба од локален третман, како резултат на применетата хемотерапија за примарниот карцином.(85) Меѓутоа пациентите со позитивна цитологија на малигната ефузија се со полоша прогноза отколку пациентите со ограничена болест без малигна плеврална ефузија. Нашето истражување покажа дека помеѓу хистолошките типови на белодробен карцином изливите од ситноклеточен карцином најмногу прогредираа (12,5%).

Малигниот плеврален излив претставува 40% од хроничните плеврални изливи и е водечка причина за рекурентен плеврален излив (6,86). Повторно појавување во 90% од случаите е по изведена торакоцентеза, додека по изведена торакална дренажа е во 80% од случаите (7). Испитувањето покажа дека во (21/189) 11,1% од плевралните изливи кај примарен белодробен карцином има нивно повторно појавување по соодветен третман на примарното заболување или на самиот излив, при што по повторното појавување изливите остануваат да перзистираат.

Малигните плеврални изливи во десното белодробно крило од испитаните плеврални изливи кои покажаа повлекување (15) (спонтано или како резултат



на примената терапија на примарното заболување) имаат средно време на повлекување од 5,08 месеци, додека во левото белодробно крило (15) се повлекуваат побрзо – 2,91 месеци, што значи дека иако карциномите во лево белодробно крило имаат поголема тенденција за развој на малиген плеврален , малигниот плеврален излив ќе се повлече побрзо.

Средното време на прогрес на малигниот плеврален излив во десното белодробно крило од испитаните плеврални изливи кои покажаа прогрес (7) во тек на болеста изнесува 4 месеци, додека во левото (5) 3,125 месеци, што ако се земе во предвид и поголемата застапеност на плевралниот излив во десно белодробно крило морбидитетот кај пациенти со плеврална ефузија кај деснострани карцином се очекува да се зголеми побрзо отколку кај левострани карцином.

Обработката на податоците не покажа статистички значајна разлика помеѓу изливите помеѓу двете белодробни крила, ниту во бројот на изливи со различна големина, ниту пак во бројот на изливи со различна големина помеѓу одделните хистолошки типови. Обработката на податоците не покажа ни статистички значајна разлика во времето на појавување на малигните плеврални изливи од одделните хистолошки типови помеѓу двете белодробни крила.

### **Малиген плеврален мезотелиом и плеврална ефузија**

Малигниот плеврален мезотелиом е најчест тип на малиген мезотелиом (75%). Првите случаи се дијагностицирани на почеток на дваесетиот век, додека поврзаноста со азбестна експозиција е докажана во 1960 год. (87)

Малигниот плеврален мезотелиом се уште е сериозен здравствен проблем од две причини: во одредени земји бројот на случаи со малиген мезотелиом е релевантен, а од друга страна поради слабите резултати од спроведената терапија. (88,89,90)

Инциденцата на малигниот мезотелиом варира помеѓу земјите , така да најголема со 30 случаи на 1 000 000 жители годишно е во Австралија, Белгија и Англија. (91,92)

Втората група на земји ги вклучува Германија, Италија, Франција, Скандинавските Земји и Нов Зеланд со 11-20 случаи на 1 000 000 жители годишно. (93)

Испитувањето на 700 пациенти во период од 2008-2010 година од територијата на РМакедонија покажа малиген плеврален мезотелиом кај 13 пациенти, односно во 1,9%, што покажува дека трендот на малигниот мезотелиом во РМакедонија е како и во останатите Европски земји.

Малигниот плеврален мезотелиом повеќе го зафаќа десното белодробно крило, отколку левото во сооднос 60:40.<sup>(94)</sup> Ваквото појавување се објаснува со фактот што десното белодробно крило е поголемо и има поголема плеврална површина. Туморот има поголема тенденција за локализација во долните партии отколку во горните поради факторите на гравитација кои овозможуваат азбестосните влакна да се локализираат во долните партии.<sup>(95)</sup>

Обработката на податоците покажа дека во (10) 76,9% кај нашите пациенти мезотелиомот ја афектира десната плевра.

Малигниот плеврален мезотелиом во 54%-85% иницијално се презентира со малигна плеврална ефузија.<sup>(51)</sup> Нашето истражување покажа дека плеврален излив при прва презентација има кај 69,2% од пациентите.

Плевралниот излив кај малигниот мезотелиом е унилатерален со различна големина од поставувањето на дијагнозата до развојот на болеста. Билатерален плеврален излив се среќава кај 10% од болните со мезотелиом. Плевралниот излив кај нашите испитаници (9) е на страната на туморот и билатерен излив не се појави.

Волуменот на плевралниот излив кај малигниот мезотелиом варира во својата големина, при што најчесто е средно голем, а може да зафати 50% и повеќе од хемитораксот компромитирајќи ја респираторната функција и зголемувајќи го морбидитетот.<sup>(96)</sup> Голема плеврална ефузија се среќава кај 80%-95% од пациентите, додека 10%-29% имаат мала ефузија или воопшто немаат ефузија. <sup>(97)</sup>

Обработката на податоците покажа дека малигниот мезотелиом во десното белодробно крило може да се презентира со плеврален излив од било која големина, додека во левото белодробно крило се презентира само како мал плеврален излив. Малигна плеврална ефузија не се разви кај 30,8% од пациентите.

Малигната плеврална ефузија со напредување на болеста има тенденција за намалување и локализирање.<sup>(97)</sup> Нашето испитување покажа дека во десното белодробно крило без разлика на големината на плевралниот излив иста е веројатноста да малигниот излив перзистира и прогредира, додека во левото остана да перзистира.

## РЕФЕРЕНЦИ:

1. Light WR, Lee YCG. Pleural effusions. Elsevier. 2006: 353-358.
2. Anatshi A, Gypta N, Srinivasan R, Nijhawan R, Rajwanshi A. Cythopatologycal speciem of unusual malignant pleural effusion at a tertiary care centre of Noreth India. Cytopathology .2007; 18: 28-32.
3. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. Pleural Diseases Group , Standards of Care Committee, British Thoracic Society: BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax. 2003; 58: 29-38.
4. Johanston WW: The malignant pleural effusion:a review of cytopathologic diagnoses of 584 speciemens from 472 consecutive patients.Cancer.1985;56(4):905-909.
5. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. Oncologist. 1997; 2: 142-152
6. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, et al. Long term follow up of video assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 21: 302-306
7. Parulekar W, Di Primo G, Matzinger F, Demie C, Bociek G. Use of small-bore versus large – bore chest tube for treatment of malignant pleural effusion. Chest. 2001; 120:19-25.
8. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Respirology. Jan 2008;13(1):5-20
9. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. Chest 1993; 104:1486–1489
10. Valdes L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, SanJose. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. Chest 1996;109:158–162.
11. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med 1977;63:695–702.
12. Andrews BS, Arora NS, Shadforth MF, Goldberg SK, Davis JS. The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions. Am Rev Respir Dis 1981;124:115–120
13. Villena V,Lopez EA,Echave SJ,Alvarez M, Martin EP:Prospective study of 1000 consecutive patients with pleural effusion.Arch Bronchopneumal 2002;38:21-6.
14. Meyer PC: Metastatic carcinoma of pleura.Thorax 1966;21:437-443

15. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997;10:1907–1913
16. Seiji Y, Hisashi S, Roy H, Hiroki K, et al. Production of Experimental Malignant pleural Effusions is dependent of invasion of the pleura and exspression of Vascular endothelial growth factor/Vascular permeability factor by human lung cancer cells. *The Americ J of Pathol* 2000;Vol.157:1893-1903
17. Starr RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Acta Cytol* 1991;35:533–537.
18. Escudero BC, Garcia CM, Cuesta CB, Molinos ML, Rodriguez RS, Gonzalez PA, Martinez Glez-Rio J. Cytological and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990;150:1190–1194.
19. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, Goodman PC, Coleman ER and Patz FE. FDG PET of Pleural Effusions in Patients with Non – Small Cell Lung Cancer. *AJR*. 2000; 175: 145-249.
20. Quint LE, Francis IR, Wahl RL, Gross BH, Glazer GM. Preoperative staging of non-small cell carcinoma of the lung: imaging methods. *AJR* 1995;156:320-332.
21. Enrico R, Ottavio R, Massimo B, Ricardo C, et al. The significance of intraoperative pleural effusion during surgery for bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:508-513.
22. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234.
23. Ren S, Terman S, Bonach G, Silvers A, Hansen C, Colt H, et al. Intrapleural Staphylococcal Superantigen Induces Resolution of Malignant Pleural Effusions and a survival benefit in non – Small Cell Lung cancer. *CHEST*. 2004; 126: 1529 – 1539.
24. Naito T, Satoh H, Ishikawa H, et al. Pleural effusion as a significant prognostic factor in non small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 1997; 17: 4743-4746.
25. Loddenkemper VA, Astoul LP, et al. Managemenet og malignant pleural effusion. *Eur Respir J* 2001;18:402-419.
26. The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-332.
27. Visvanatah PV, Mukesh K, Qammar A. Adenocarcinoma of lung presenting as diffuse nodular pleural tchickining with lung entrapment mimicking mesothelioma: a case report. *The Brooclyn Hosp Cent J of HS* 2012;3.
28. David C. Chhieng , Ellen C. , Herman T, Jane J. Shultz M., Christine C. , Isam A. Malignant pleural effusions due to small-cell lung carcinoma: A cytologic and immunocytochemical study. *Diagnostic Cytopathology* 2001;25: 356–360
29. Jimenez D, Diaz G, Gil D, Cicero A, Rodriquez PE, Suero A, et al. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusion. *Respiratory Medicine*. 2005; 99: 1183-1187

30. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri MS. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000;117:79-86
31. Roberts EM, Neville E, Berrisford GR, Antunes G, Ali JN. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65: ii32-ii40.
32. Sugiura S, Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Shimokata K. Prognostic value of pleural effusion in patients with NSCLC. *Clin Cancer Research*. 1997; 3: 47.
33. Williams MD, Sandler AB. The epidemiology of lung cancer. *Cancer Treat Res*.2001;105:31-52.
34. Kosacka M, Jakowska R. The epidemiology of lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol*. 2007; 75(1): 76-80.
35. Jemal A, Siegel R, Ward R, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics,2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58: 71-96.
36. GLOBOCAN 2008.Cancer Incidence and Mortality Worlwide: IARC CancerBase NO. 10. Retrieved May 26,2012.
37. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M and Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18: 581-592.
38. Fennel DA, Parmar A, Shamash J, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based of three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 184-189.
39. Connelly RR, Spirtas R, Myers M.H, Percy C.L. Fraument JF Jr Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *J Clin Oncol*. 1987;78:1053.
40. Rudd RM. Malignant mesothelioma. *British Medical Bulletin*. 2010. 93: 105-123.
41. Gaur SN, Raj Kumar. Malignant pleural mesothelioma without asbestos exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 1999;41:61–64.
42. Stahel RA, Weder W, Felip E. Malignant pleural mesothelioma. ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2009: ii73-74.
43. Van Meerbeck PJ and Hillerdal G. Screening for mesotnelioma: More harm than good? *Am J Respir Crit Care*. 2008;178:781-782.
44. Steel JPC and Klobatsa A. Chemotherapy options and new advances in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol J*.2005; 16: 345-351.
45. Reid A, Berry G, DeKlerk N, Hansen J, Heywort J, Ambrosini G,et al. Age end sex differences in malignant mesothelioma after residential exposure to blue asbestos. *Chest*. 2007. 131:376-382.
46. Berman DW and Cremp SK. A meta aanalysis of asbestos related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. *Crit Rev Toxicol*. 2008. 38: 49-73.

47. Leithener K, Leithener A, Clar H, Weinhouse LA, Radi R, Krippol P, et al. Mesothelioma mortality in Europe: Impact of asbestos consumption and seminian virus 40 . *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:44.
48. Legrand C, Gaatar E, Manegold C,et al. Prognostic factor analysis of EORTC 08983: A randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with MPM. *cancer.*2005:224.
49. Scherpereel A, Grigorin BD, Conti M, et al. Soluble mesothelin-related protein mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1155-1160.
50. Renshaw A,Dean B,Antman K,Sugarbaker D,Cibas E.Pleural fluid in diagnosis of malignant mesothelioma.*Chest* 1997;111:106-09.
51. Lovrenski A, Panjković M, Tegeltija D, Latinović LT, Krceđinac J.The role of cytological evaluation of pleural fluid in diagnosing malignant mesothelioma. *Med Pregl.* 2012 Jan-Feb;65(1-2):5-8
52. Tassi GF, Gardilo G, Marchetti GP, Carleo F and Martelli M. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. *Ann Oncol* . 2006. 17: ii11-ii12.
53. Wiggins J. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK. *Thorax.* 2007: 62:ii1-ii19.
54. Goldstraw P, Crowely J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forth coming ( seven ) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2007: 2: 706-714.
55. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Mammal*, 7-th ed. Springer. 2010.
56. Oken MM, Greech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649-655.
57. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B and Shimosato Y. The new World Health Organization Classification of Lung tumors. *ERJ.* 2001; 18: 1059-1068.
58. Maskell N.Treatment Options for Malignant Pleural Effusions:Patient Preference Does Matter. *JAMA* 2012;307(22):2432-2433.
59. Ridrigez-Panadero F,Borderas N, Lopez M.Pleural metastatic tumors and effusions.Frequency and pathogenic mechanisams in a post mortem series.*Eur Respir J* 1989;2:366-369.
60. DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol.*1992;36:329-332.
61. D'Addario G,Frush M,Reck M,et al.Metastatic non-small lung cancer:ESMO Clinical Parctise Guedlines for diagnosis , treatment and follow up.*Ann Oncol* 2010;21:116-119.

62. Rosti, G; Bevilacqua G, Bidoli P et al. Small cell lung cancer ."Annals of Oncology 2006;17: 5–10.
63. Johnson DH, Blot WJ, Carbone DP, et al. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. Clinical Oncology . 2008.
64. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents.Comparability and quality of data. Sci Publ. 1992;120:45-173.
65. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink KH, Harris CC, et al.Pathology and Genetics of Tumours of the Lung and Pleura.Thym Heart 2004.
66. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cyto-pathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutivepatients. Cancer. 1985;56:905-909.
67. Reed C.Management of the malignant pleural effusion.Lung Cancer 1996;543-654.
68. Cochen S,Houssian SA.Primary carcinoma of the lung:the rview of 417 histologically proved cases.Dis Chest 1966;49:67-73.
69. Melamed MR, Zaman MB, Flehinger BJ, et al. Radiologically occult in situ and incipient invasive epidermoid lung cancer: detection by sputum cytology in a survey of asymptomatic cigarette smokers. Am J Surg Pathol. 1977;1:5–16 n.
70. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2007. National Cancer Institute; 2010.
71. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:1014–1020
72. Panadero RZ. Lung cancer and ipsilateral pleural effusion. Ann of Oncol 1995;25-27.
73. Porcel J,Light R.Diagnostic approach to pleural effusion in adultes.Am Fam Physician 2006;73:1211-1220.
74. Banerjee AK,Willetts I,Robertson JF,et al.Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottigham experience.Eur J Surg Oncol 1994;20:30-36.
75. Chernow B,Sahn SA.Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients.Am J Med 1977;63:695-702.
76. Roberts ME,Neville E,Berrisford RG,et al. Managemnet of mailgnat pleural effusion:British Thoracic Siciety Pleural Disease Guedline 2010.Thorax 2010;65:32-40.
77. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. Chest. 2003;124:978–83

78. Maner GG,Berger HW.Massive pleural effusions>malignant and nonmalignant causes in 46 patient.Am Rev Respir Dis 1972;105:458-460.
79. Cafarotti S et al: Malignant pleural effusion. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141:683-687.
80. Naito t,Satoh H,Ishikava H,Yamashita Y,et al.Pleural effusions as a significant prognostic factor in non-small lung cancer. Anticancer Res 1997,17:4743-4746.
81. Landreneu RJ,Mack MJ, Dowling RD, Lucketich JD,et al.The role of thoracoscopy in lung cancer management.Chest 1998;113:65-125.
82. Usuda K,Saito Y,Ota S,Sato M , et al.A study of a lung caner with presence of pleural effusion at the time of thoracotomy – cytologic evaluation of a relatively small amount of pleural effusion and prognosis after removal.Nippon Kyobu GGZ 1990;38:30-36.
83. Sawabata N, Matsumura A, Motohiro A, Osaka Y, Gennga K,et al..Malignant minor pleural effusion detected on thoracotomy for patients with non–small cell lung cancer: is tumor resection beneficial for prognosis? Ann Thorac Surg 2002;73:412-415
84. Renshow AA,Modge R,Sugarbarker DJ.Malignant pleural effusions after resection of pulmonary adenocarcinoma.Acta Cytol 1998;82:1111-1115.
85. Livingstone RB,McCracen JD,Trauth CJ,Chen T.Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma:favorable prognosis.Chest 1982;81:208-210.
86. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A.Clinical Efficacy and Safety of Thoracoscopic Talc Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions. CHEST September 2005;128(3):1431-1435
87. Kaplan N, Palmer H, Randall S. Malignant Pleural Mesothelioma. American Journal of the Medical Sciences:January 2005 - Volume 329 - Issue 1 - pp 29-44
88. Robinson BWS, Lake RA . Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 2005;353: 1591–603.
89. Giarelli L, Bianchi C.Geography of mesothelioma:expected findings and paradoxes. Eur J Oncol 2000;5: 77–81
90. Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Edwards JG, West K, Waller DA.Extra-pleural pneumonectomy for malignantpleural mesothelioma: the risk of induction chemotherapy,right-sided procedures and prolonged operations. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 27: 373–8.
91. Burdorf A, Järholm B, Englund A .Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and The Netherlands. Int J Cancer 2005;113: 298–301.
92. McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Hodgson JT .Mesothelioma mortality in Great Britain from 1968 to 2001.Occup Med 2005;55: 79–87.



93. Claudio B, Tommaso B. Malignant Mesothelioma: Global Incidence and Relationship with Asbestos. *Industrial Health* 2007; 45: 379–387
94. Hillerdal G. Mesothelioma. Review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77:321.
95. Finn S, Bream F, Gandhi A, Olsen N, Musk W, MD, Maskell N, Lee G. Postmortem Findings of Malignant Pleural Mesothelioma. *Postmortem in Mesothelioma: A Two-Center Study of 318 Patients*. *Chest* 2012;142(5):1267-1273.
96. Kant S, Verma S. Malignant pleural mesothelioma without asbestos exposure with distant metastasis in a peripheral lymph node. *Lung India* 2008;25(1):31-33
97. Carbone M, Pass HI, Miele L, et al. New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene*. 2003;22:5173-5180.
98. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:235.
99. Mohsen TA, Zeid A.A, Meshref M, Tawfeek N, Redmond K, Ananiadou G and Haj-Yahia S. Local Iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(2):282-286.
100. Miandoab S.N. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 2006;54(1): 1-9.
101. Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(4):380-387.
102. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion 2010;5(10):1544.
103. Kitamura K, Kubota K, Ando M, Takahashi S, et al. Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(2):457-461.
104. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009;136:888-896.